

Ringerweiterungs- und Ringöffnungsreaktionen von 2-Nitrocycloalkanonen

Synthese von 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Hans Stach
von Altötting (BRD)

Begutachtet von
Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1987
Zentralstelle der Studentenschaft

Ringerweiterungs- und Ringöffnungsreaktionen von 2-Nitrocycloalkanonen

Synthese von 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Hans Stach
von Altötting (BRD)

Begutachtet von
Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1987
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507226_0002

Für meine Eltern

Claudinha, se não fosse você...

Herrn Prof. Dr. M. Hesse danke ich recht herzlich für sein stetes Interesse an dieser Arbeit, für zahlreiche Anregungen und für die grosse Unterstützung während dieser Zeit.

INHALTSVERZEICHNIS

TEIL 1

Ringerweiterungs- und Ringöffnungsreaktionen von
2-Nitrocycloalkanonen

<u>A. Theoretischer Teil</u>	1
1. Ringerweiterungsreaktionen	2
1.1. Einleitung	2
1.2. Umlactonisierungen	3
1.3. Umwandlung eines Lactons in einen Macrocarbocyclus	5
1.4. Umamidierungsreaktionen	6
1.5. Ringerweiterungen von Oxocarbocyclen	8
1.5.1. Ringerweiterung von 1,3-Diketonen: Retro-Dieckmann-Reaktion	8
1.5.2. Ringerweiterung von 2-Phenylsulfonylcycloalkanonen	9
1.5.3. Ringerweiterung von 2-Cyanocycloalkanonen	11
1.5.4. Ringerweiterung von 2-Nitrocycloalkanonen	12
2. Eigene Arbeiten	14
2.1. Ringerweiterungen von n-gliedrigen 2-Nitrocycloalkanonen zu (n+3)-gliedrigen Lactonen	14
2.1.1. Identifizierung der Ringerweiterungsprodukte	15
2.1.2. Herstellung der (Acetoxybenzo)oxolactone	18
2.1.3. Diskussion der Massenspektren	20
2.2. Synthese und Umlagerung von 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitro- cycloalkanonen: Bildung von (n+5)-gliedrigen Lactonen	23
2.2.1. Synthese von 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanonen	23

2.2.2. Umlagerungsreaktionen	29
2.2.3. Diskussion	33
3. Ringöffnungsreaktionen von 2-Nitrocycloalkanonen	35
3.1. Synthese von ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylestern	36
4. Eigene Arbeiten	40
4.1. Synthese von ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylestern aus 2-Nitrocycloalkanonen	40
4.2. Diskussion	45
<u>B. Experimenteller Teil</u>	46
1. Allgemeine Bemerkungen	46
2. Ringerweiterungen zu (n+3)-gliedrigen Lactonen	48
2.1. Herstellung der (Hydroxybenzo)nitrolactone <u>57</u>	48
2.2. Herstellung der (Acetoxybenzo)nitrolactone <u>59</u>	52
2.3. Herstellung der (Acetoxybenzo)oxolactone <u>60</u>	55
3. Ringerweiterungen zu (n+5)-gliedrigen Lactonen	59
3.1. Herstellung der 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocycloalkanone <u>61</u>	59
3.2. Herstellung der 2-(4-Hydroxybutyl)-2-nitrocycloalkanone <u>62</u>	63
3.3. Reduktionen von 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butansäuremethylestern mit $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$	65
3.4. Reduktion der 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butanale <u>64</u> mit NaBH_4	69
3.5. Herstellung der 2-(4-Hydroxypentyl)-2-nitrocycloalkanone <u>65</u>	69
3.6. Umlagerung der 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanone	

zu den Lactonen <u>69</u> und <u>70</u>	71
3.7. Herstellung von 7-Oxo-11-undecanolid (<u>70b</u>) aus <u>69b</u>	76
3.8. 12-Tridecanolid (<u>72</u>)	77
4. Ringöffnungsreaktionen von 2-Nitrocycloalkanonen	77
4.1. Synthese der 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitro-cycloalkanone (<u>85</u>)	77
4.2. Ringöffnung von <u>85</u> mit NaOMe gefolgt von TiCl_3 /NaOAc-Behandlung: Bildung von <u>87</u>	81
4.3. Hydrolyse der Acetale <u>87</u> zu den Aldehyden <u>88</u>	85
4.4. Synthese der ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäure-methylester <u>89</u>	87
<u>C. Literaturverzeichnis</u>	91
<u>D. Zusammenfassung</u>	98

TEIL 2

Synthese von 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid

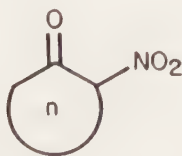
<u>A. Theoretischer Teil</u>	100
1. Einleitung	100
2. Eigene Arbeiten	100
<u>B. Experimenteller Teil</u>	106
1. Herstellung der Essigsäure-1-cyano-2-alkenylester	106
2. Herstellung der 2-Hydroxy-3-alkensäureester	108
3. Herstellung der Lactone <u>11</u>	112
4. 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid-4-carbonsäure (<u>12</u>)	116
5. Decarboxylierungen: Bildung von <u>13a</u> und <u>13b</u>	117

6. Eintopfverfahren zur Umwandlung von 2-Hydroxy-3-butensäuremethylester (<u>3a</u>) in 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid (<u>13a</u>)	118
<u>C. Literaturverzeichnis</u>	119
<u>D. Zusammenfassung</u>	120

TEIL 1Ringerweiterungs- und Ringöffnungsreaktionen von2-NitrocycloalkanonenA. Theoretischer Teil

Die leicht zugänglichen 2-Nitrocycloalkanone der allgemeinen Formel 1 [1] stellen vielseitige Ausgangsmaterialien für die organische Synthese dar. Die Nucleophilie des Kohlenstoffatoms C(2) sowie die durch den elektronenanziehenden Charakter der Nitrogruppe erhöhte Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms, eröffnen dem Chemiker ein breites Spektrum von möglichen Anwendungen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand nun darin, neuere Anwendungen für diese Verbindungsklasse auf dem Gebiet der Ringerweiterungsreaktionen und Ringöffnungen zu finden.

**1**

n = Anzahl Ringglieder

1. Ringerweiterungsreaktionen

1.1. Einleitung

Das Interesse an macrocyclischen Ketonen, Lactamen und Lactonen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Einige Vertreter dieser Substanzklasse besitzen antimikrobielle Wirksamkeit (z.B. die Erythromycine) andere haben antimycotische Eigenschaften. Polyaminalkaloide sind eine Klasse von Naturstoffen, welche ein macrocyclisches Lactam als Grundgerüst aufweisen. Manche 12- bis 16-gliedrige Cycloalkanone und Lactone besitzen einen intensiven Geruch, und spielen somit eine wichtige Rolle in der Parfüm-Industrie (z.B. Muscon, Exalton® und Exaltolid®). Dementsprechend kam es zu einer raschen Entwicklung von Synthesemethoden für derartige Verbindungen. Seit 1977 sind ausführliche Uebersichtsartikel zu diesem Thema erschienen [2]. Der Macrocyclus selbst kann prinzipiell auf zwei Arten hergestellt werden: Ausgehend von einem oder mehreren offenkettigen Vorläufern gefolgt von Cyclisierung oder durch Ringerweiterung cyclischer Vorstufen.

Neuere Zusammenfassungen über Ringerweiterungsreaktionen [3] machen deutlich, wie vielseitig und breit dieses synthetisch wichtige Gebiet ist. Insbesondere auf die in Schema 1 allgemein dargestellten Ringerweiterungsreaktionen cyclischer Oxo-Verbindungen soll im folgenden speziell eingegangen werden. X bedeutet bei den Strukturen 2 bis 4 ein internes Nucleophil, welches das Carbonyl-C-Atom angreifen kann. Bekannt sind Beispiele mit $X = C, N$ und O . A ist ein Atom oder eine Gruppe die befähigt ist, eine negative Ladung zu stabilisieren. A kann somit z.B. ein eletronegatives Atom sein, oder aber ein C-Atom, welches zusätzlich eine elektronenanziehende Gruppe wie z.B. COR , SO_2R ,

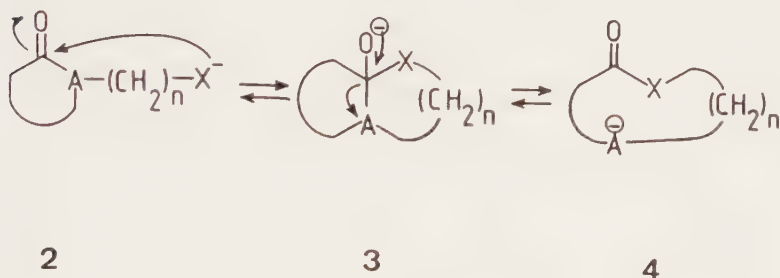
CN, NO₂ oder CH₂NR₃⁺ trägt. Mit Einschränkungen sind auch NO- [4] und COOR-Gruppen [5] als Hilfsgruppe möglich. Der ringerweiternde Schritt besteht nun wie in Schema 1 dargestellt in einer heterolytischen Spaltung der Brückenbindung in den Bicyclen des Typs 3.

Schema 1

X = CR₂, NR, O

A = N, O-CR, C-COR, C-SO₂R, C-CN, C-NO₂, C-CH₂NR₃⁺

n = 1, 2, 3, 4

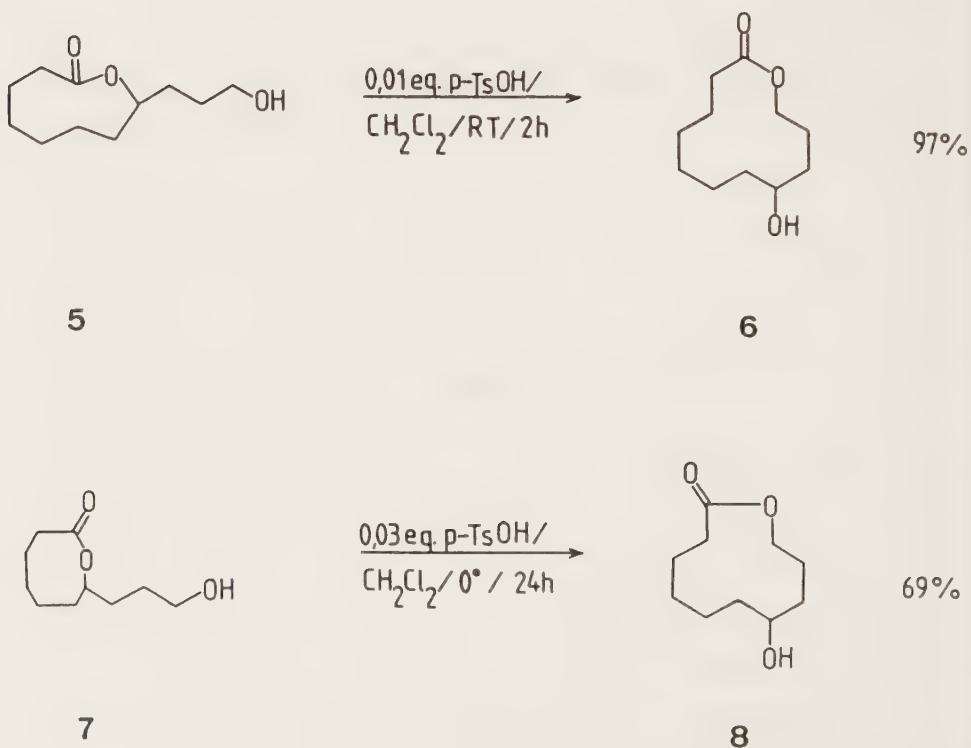


1.2. Umlactonisierungen

Bei diesen intramolekularen Umesterungsreaktionen (Umlactonisierungen) [6] handelt es sich um reversible Reaktionen, die sowohl basen- als auch säurekatalysiert unter thermodynamischer Kontrolle ablaufen (Schema 2). Die treibende Kraft dieser Umwandlungen ist die sterische Entspannung eines thermodynamisch instabileren Ringes mittlerer Grösse. So reagiert das 9-gliedrige Lacton 5 schnell und in hohen Ausbeuten zum 12-gliedrigen 6,

während die Bildung des 11-gliedrigen **8** aus **7** bereits in schlechteren Ausbeuten verläuft und von Nebenreaktionen insbesondere Polymerisationen begleitet ist. Die Herstellung eines 10-gliedrigen Lactons aus einem 7-gliedrigen ist nicht gelungen. Ein anderer Faktor, der diese Umlagerungen beeinflusst, ist die Länge der Seitenkette. Mit wachsender Länge nimmt die Umsatzrate ab, so dass bereits der Einbau von vier C-Atomen (erfordert die Bildung eines 8-Ringes im Zwischenprodukt) nicht mehr möglich war [6].

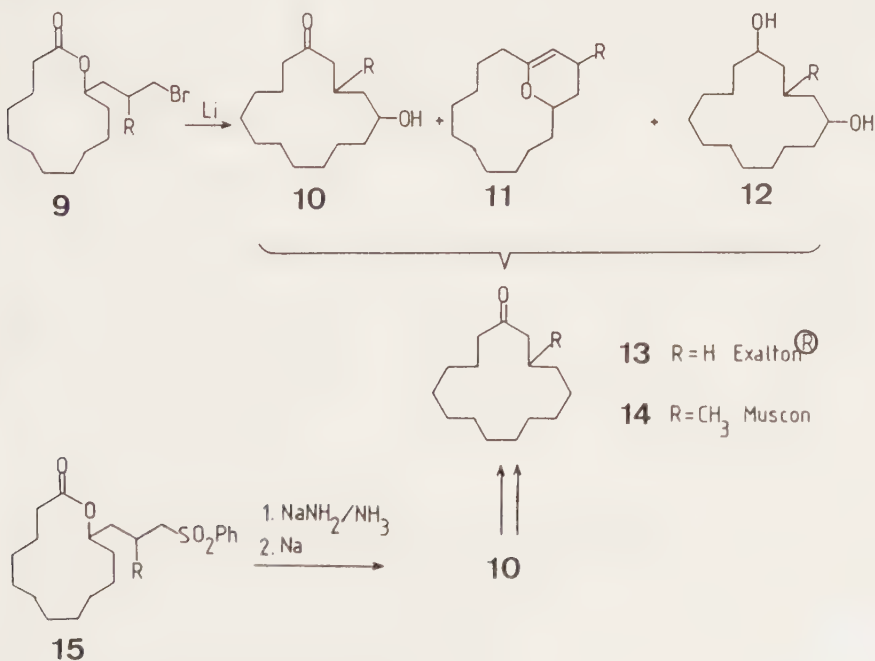
Schema 2



1.3. Umwandlung eines Lactons in einen Macrocyclobutylus

Eine elegante Ringerweiterungsstrategie, welche für die Synthese von Exalton® (16) [7] ausgearbeitet wurde, ist der intramolekulare Angriff eines Carbanions an der Ester-Carbonylgruppe in den Verbindungen 9 und 15 (Schema 3) [8]. Wird das Carbanion aus dem Bromid 9 durch Zugabe von Li in Tetrahydrofuran (THF) erzeugt, so bildet sich ein Gemisch aus 10, 11 und 12 in insgesamt ca. 45% Ausbeute, welches in 13 bzw. 14 übergeführt werden kann [7]. Auch die Phenylsulfonyl-Lactone 15 können in einer Eintopfreaktion (Cyclisierung mit $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$ in THF, gefolgt von reduktiver Entfernung des Phenylsulfonylrestes) durch Zugabe von Natrium, in 81% (für $\text{R} = \text{H}$) bzw. 60% (für $\text{R} = \text{CH}_3$) Ausbeute in die Cycloalkanone 10 umgewandelt werden [7].

Schema 3



1.4. Umamidierungsreaktionen

Der Befund, dass Neoncinotin (16) thermisch oder basenkatalysiert vollständig in Isoocincinotin (17) übergeführt werden konnte (Schema 4) [9], löste eine Serie von systematischen Untersuchungen aus, mit dem Ziel, die Allgemeingültigkeit derartiger Isomerisierungen zu überprüfen. Als treibende Kraft dieser Reaktionen kann, neben sterischer Entspannung, die gegenüber dem primär gebildeten Anion 18 erhöhte Stabilität des Amid-Anions 20 angesehen werden (siehe dazu auch [10]). So konnten über 6-gliedrige Zwischenprodukte (Typ 19, $m = 3$) mit t -BuOK / Toluol oder Kalium-3-aminopropylamid (KAPA) / 1,3-Diaminopropan, ausgehend von 8-, 9-, und 11-gliedrigen Lactamen, 12-, 13-, bzw. 15-gliedrige Umamidierungsprodukte in guten Ausbeuten erhalten werden [11].

Umamidierungen können nun, stufenweise wiederholt oder ausgehend von N-substituierten Lactamen des Typs 21 (Schema 4), im Eintopfverfahren unter sukzessiver Inkorporierung von Aminopropyleinheiten, in einer an die Funktionsweise eines Reissverschlusses erinnernden Art, durchgeführt werden. Diese sogenannte Zip-Reaktion liefert somit aus n -gliedrigen Lactamen die $(n+4m)$ -gliedrigen Polyazalactame 24. Auf diese Weise wurden z.B. 21-, 25-, 33- und 53-gliedrige Macrocyclen synthetisiert [12]. Im Gegensatz zu den Umlactonisierungen (siehe 1.2) gestattet hier die Stabilität des Anions 20 aber auch die vollständige Transformation grosser Ringe in noch grössere. Die Bildung mittlerer Ringe aus normalen Ringen gelingt jedoch nicht.

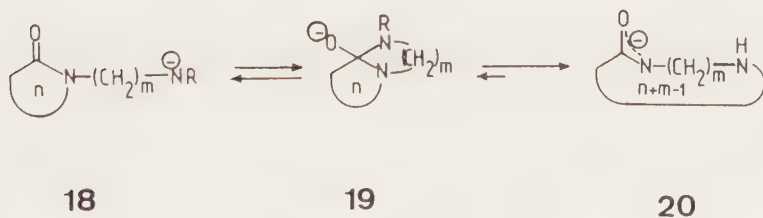
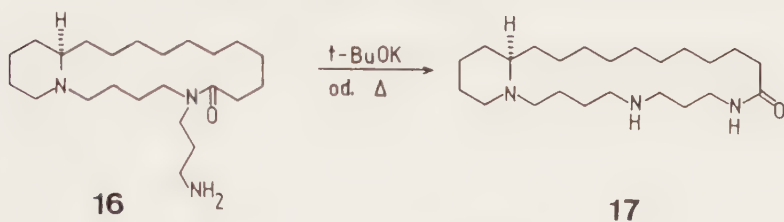
Der ideale Anwendungsbereich dieser Umamidierungen ist die Synthese von Polyaminalkaloiden. Mit Hilfe der Zip-Reaktion als Schlüsselschritt, wurden in jüngster Zeit die Naturstoffe

Celacinin [13], Homalin [14], Chaenorhin [15], Verbascenin [16] und Desoxoinandenin [17] hergestellt.

Schema 4

n = Anzahl Ringglieder

$m = 2, 3, 4$



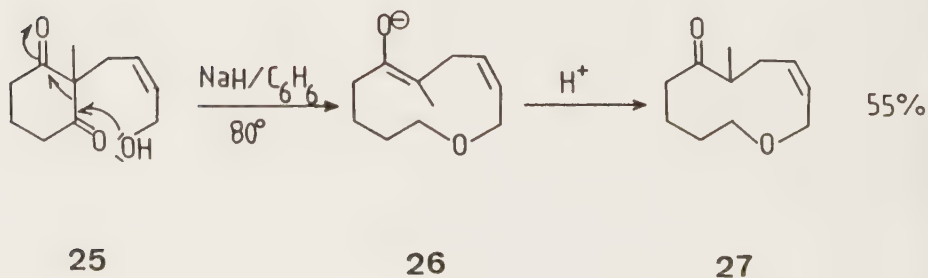
1.5. Ringerweiterungen von Oxocarbocyclen

Soll ein analoges Ringerweiterungsprinzip auf Carbocyclen angewendet werden, so muss, wie bereits erwähnt, eine Hilfsgruppe hinzugezogen werden. Diese soll die Fähigkeit besitzen eine negative Ladung zu stabilisieren. Verschiedene elektronenanziehende Reste wurden für diesen Reaktionstyp eingesetzt. Die Reaktionen können wie folgt eingeteilt werden:

1.5.1. Ringerweiterung von 1,3-Diketonen: Retro-Dieckmann-Reaktion

Bei diesen Umwandlungen wird die heterolytische Spaltung der Brückenbindung eines bicyclischen Zwischenproduktes durch eine zusätzliche Ketogruppe ermöglicht. Die Methode wurde für die Synthese des 11-gliedrigen Lactons 27 (Schema 5) erfolgreich angewendet [18]. Für weitere Arbeiten, in denen Ketolactone via Retro-Dieckmann-Reaktionen hergestellt wurden, siehe [19].

Schema 5



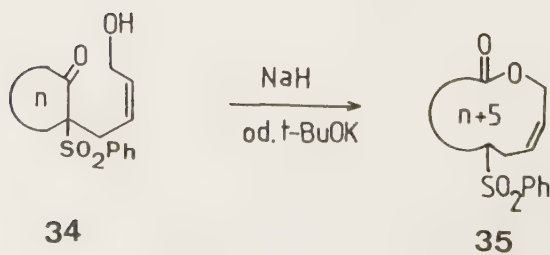
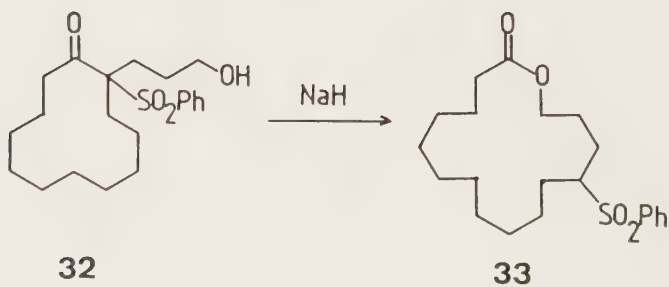
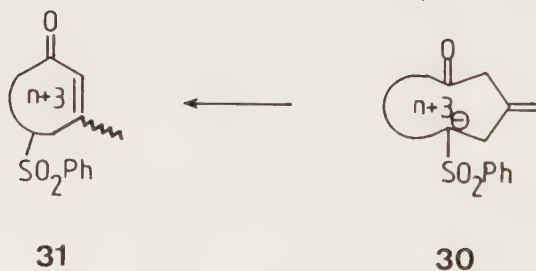
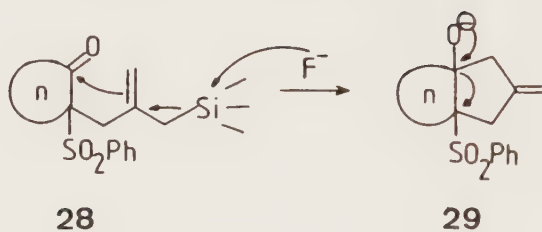
1.5.2. Ringerweiterungen von 2-Phenylsulfonylcycloalkanonen

Ein Phenylsulfonylrest in α -Stellung zu einer Carbonylfunktion aktiviert ebenfalls die α -Bindung für eine heterolytische Spaltung. Schema 10 zeigt die von Trost et al. [20] durchgeführten Umlagerungen, in denen ein Carbanion als internes Nucleophil das Carbonyl-C-Atom des Ringes angreift. Es konnten auf diese Weise $(n+3)$ -gliedrige Macrocarbocyclen erhalten werden. Für $n = 8$ (Verbindung 28, Schema 6) gelingt die Ringerweiterung in 90% Ausbeute mit 0,2 eq. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei 55° bei einer Reaktionsdauer von 30 min. Analog entsteht für $n = 12$ ein 15-gliedriges Cycloalkanon (31) in 92% Ausbeute, welches nach Hydrierung und reduktiver Entfernung der PhSO_2 -Gruppe in Muscon übergeführt wurde.

Mit einem Sauerstoffatom als internem Nucleophil lassen sich aus den Phenylsulfonylcycloalkanonen 32 (Schema 6) die um vier, bzw. aus 34 die um fünf Glieder erweiterten Lactone 33 und 35 in guten Ausbeuten herstellen [21]. Diese Umwandlungen wurden mit NaH als Base und bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Die aus 34 gewonnenen Dihydro-Derivate konnten nicht umgelagert werden, was die Notwendigkeit der (Z)-Doppelbindung in 34 unterstreicht.

Schema 6

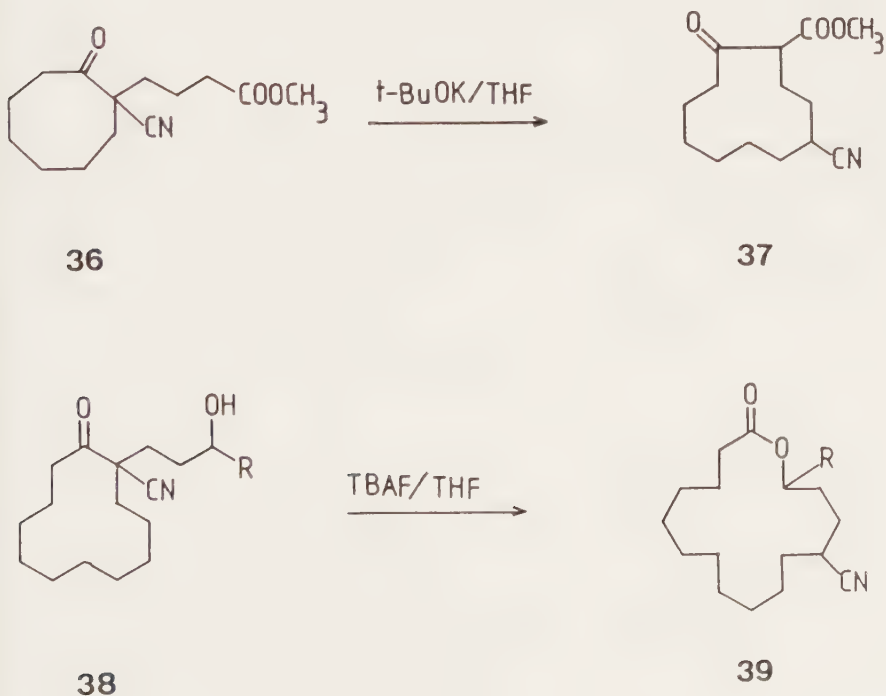
n = Anzahl Ringglieder



1.5.3. Ringerweiterungen von 2-Cyanocycloalkanonen

Auch in 2-Stellung substituierte 2-Cyanocycloalkanone [22] sind für Ringerweiterungsreaktionen geeignet. Als Beispiel sei die C,C-Umlagerung von **36** betrachtet (Schema 7) [23]. Bei dieser Reaktion wurde mit 3,5 eq. t -BuOK in THF bei 0° gearbeitet, und sie verläuft ebenfalls über ein bicyclisches Zwischenprodukt. Wie in [24] gezeigt wurde, können ausgehend von 2-Cyanocycloalkanonen auch Lactonisierungen in sehr guten Ausbeuten vorgenommen werden (Schema 7). Behandlung der Alkohole **38** mit katalytischen Mengen an TBAF ergibt die Lactone **39** in nahezu quantitativer Ausbeute.

Schema 7



1.5.4. Ringerweiterungen von 2-Nitrocycloalkanonen (1)

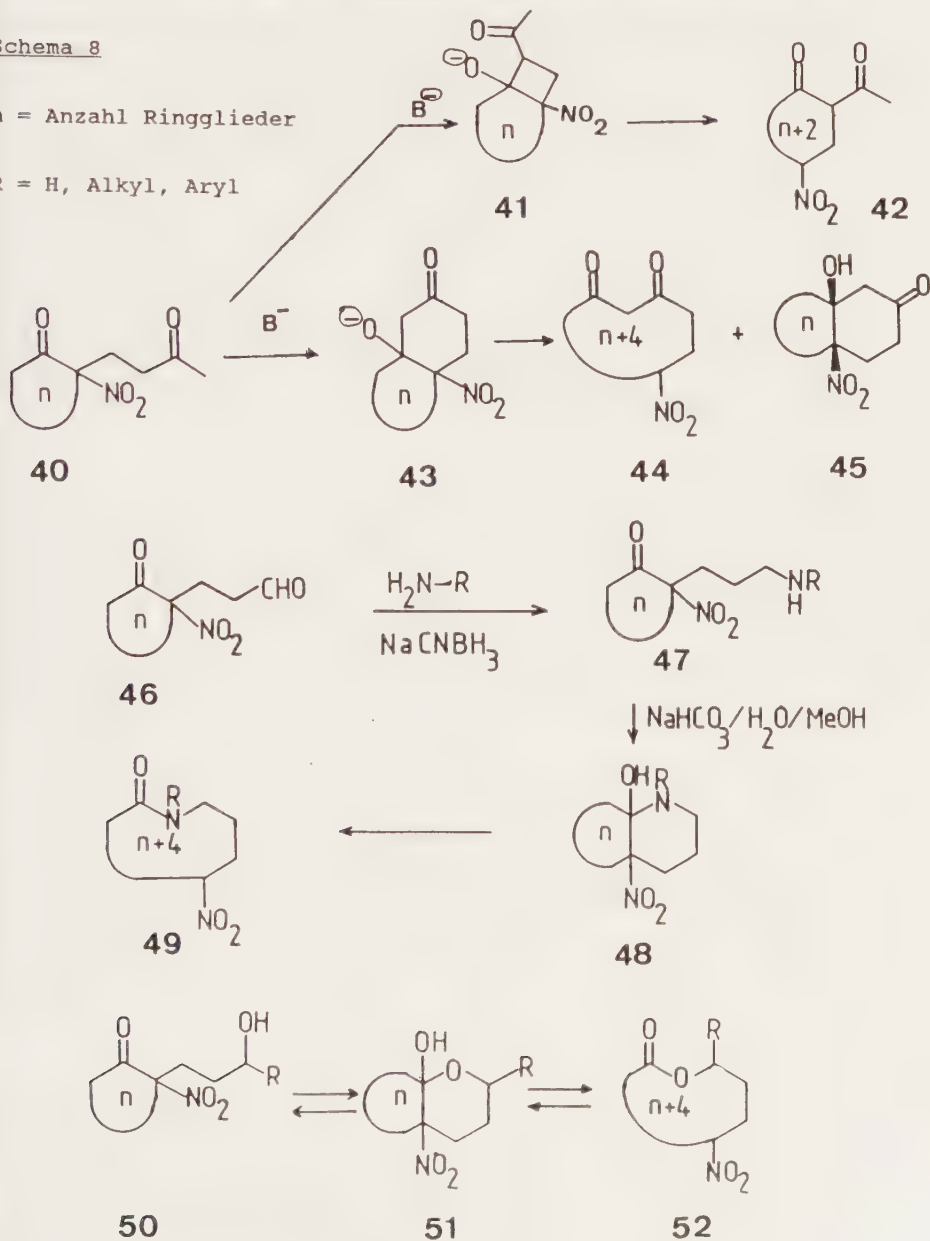
Die heterolytische Spaltung der α -Bindung von 2-Nitroketonen ist die wohl am intensivsten untersuchte Reaktion in dieser Reihe. Die Herstellung von in 2-Stellung unsubstituierten 2-Nitroketonen und ihre Reaktivität gegenüber externen Nucleophilen ist in [25] übersichtlich zusammengefasst. Die in 2-Stellung geeignet substituierten 2-Nitrocycloalkanone können wiederum zur Herstellung von macrocyclischen Ketonen, Lactamen und Lactonen verwendet werden. Wie in Schema 8 gezeigt, werden die Michael-Additionsprodukte 40, durch Behandlung mit 2 eq. t-BuOK in THF bei -80° , in ein Gemisch von um zwei und vier C-Atome erweiterten Macrocarbocyclen der allgemeinen Formel 42 und 44 übergeführt [26]. Auf einem ähnlichen Weg können aus den Aldehyden der allgemeinen Formel 46 (Schema 8) macrocyclische Lactame vom Typ 49 dargestellt werden [27]. Dazu wurde die Aldehydfunktion in 46 reduktiv aminiert und die dabei gebildeten Amine 47 basenkatalytisch, via den Bicyclus 48, umgelagert. Die Synthese des Spermidinalkaloids Desoxo-inandenin wurde mittels Ringerweiterung von 2-Nitrocyclotridecanon, gefolgt von einem Umamidierungsschritt, durchgeführt [17]. Die Aldehyde des Typs 46 können aber auch in die Alkohole der allgemeinen Formel 50 (Schema 8) übergeführt und diese zu den macrocyclischen Lactonen 52 erweitert werden. Die primären Alkohole (Typ 50, R = H) wurden aus 46 durch Behandlung mit NaCNBH₃ in t-BuOH bzw. mit NaBH₄ in EtOH hergestellt und in Gegenwart von katalytischen Mengen NaH in siedendem DME umgelagert [28]. Die sekundären Alkohole (Typ 50, R = CH₃) können durch regioselektive Alkylierung der Aldehydfunktion mit CH₃Ti[OCH(CH₃)₂]₃ oder (CH₃)₂Ti[OCH(CH₃)₂]₂ [29] gewonnen, und mit NaH und [18]Krone-6 / DME oder mit TBAF / THF zu den Lactonen 52

in hohen Ausbeuten umgesetzt werden [30]. Auf letzterem Wege wurde beispielsweise die Synthese der natürlich vorkommenden Lactone ($\pm$)-Phoracantholid und ($\pm$)-Dehydrorecifeolid durchgeführt [30].

Schema 8

n = Anzahl Ringglieder

$R = H, \text{ Alkyl, Aryl}$



Im Gegensatz zu anderen CH-aciden Verbindungen lassen sich 2-Nitroketone sehr schlecht mit Alkylhalogeniden substituieren weshalb in den bisher erwähnten Arbeiten von Michael-Additionsprodukten ausgegangen wurde. Für die Lactonisierungs-Reaktionen 50 -> 52 (Schema 8) wurde als Ringerweiterungseinheit bisher nur Acrolein in 2-Stellung der 2-Nitrocycloalkanone 1 eingeführt. Dementsprechend sind nur solche Umlagerungen bekannt bei denen über ein 6-gliedriges Zwischenprodukt des Types 51 ein um vier Atome ringerweitertes Lacton (52) entsteht.

Die Aufgabe bestand nun darin, ähnliche Lactonisierungen auch unter Einbau von drei und fünf Gliedern, d.h. über 5- bzw. 7-gliedrige Zwischenstufen durchzuführen.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Ringerweiterungen von n-gliedrigen 2-Nitrocycloalkanonen zu (n+3)-gliedrigen Lactonen

Diese Ringerweiterungsreaktionen gelingen durch Umsetzung von 2-Nitrocycloalkanonen 1 mit 1,4-Benzochinon als Michael-Acceptor.

In Gegenwart katalytischer Mengen 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) lieferte die Behandlung von 2-Nitrocycloalkanonen (1) [1, 25] mit 1,4-Benzochinon die (Hydroxybenzo)nitrolactone der allgemeinen Formel 57 (siehe Tafel). Die Rohausbeuten betrugen ausgehend von 2-Nitrocycloheptanon 55% (Ausbeute nach Chromatographie und Kristallisation 11%), von 2-Nitrocyclooctanon 68% (16%) und von 2-Nitrocyclododecanon 84% (28%).

Es ist anzunehmen, dass die Reaktion entsprechend dem in Schema 9 angegebenen Mechanismus abläuft. Das Primärprodukt 53 der Michael-Reaktion aromatisiert zu 54. Der Angriff des nucleophilen O-Atoms

des Phenolates an der Carbonylgruppe des Cycloalkanons liefert das Zwischenprodukt 55. Die Oeffnung der Brückenbindung in der üblichen Weise [30] gibt über das Nitronat-Ion 56 schliesslich das ringerweiterte (Hydroxybenzo)nitrolacton 57. Nach diesem Mechanismus ist die Bildung der Isomeren 58 auszuschliessen, weil das 55 entsprechende Zwischenprodukt aus sterischen Gründen nicht auftreten kann (6-gliedriger Ring mit (E)-konfigurierter Doppelbindung). Da deren Bildung aber beispielsweise via Umlactonisierung denkbar, eine eindeutige Zuordnung mit spektroskopischen Mitteln jedoch sehr schwierig ist, wurden die Umlagerungsprodukte in die bereits bekannten, auf anderem Wege hergestellten Verbindungen 60a - c übergeführt.

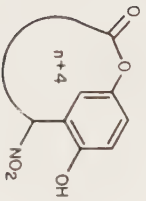
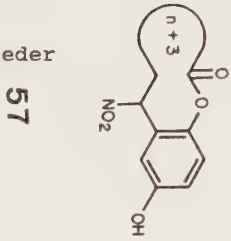
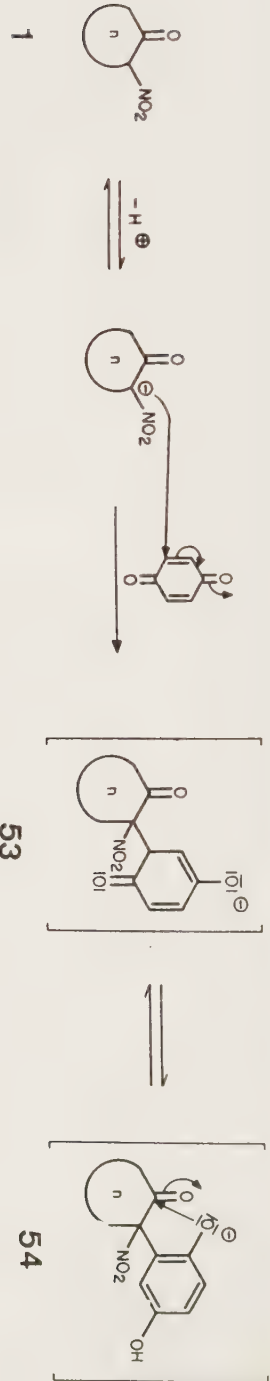
Wurde anstelle von 1 4-Nitro-1,2-benzocyclohept-1-en-3-on eingesetzt, so entstand Verbindung 57d (Tafel) in 63% Rohausbeute. Als Michael-Acceptor wurde auch 1,4-Naphthochinon eingesetzt welches mit 2-Nitrocycloheptanon zu Verbindung 57e reagierte. Die Verbindungen 57a - e sind hydrolyse- und oxidationsempfindlich, weshalb die Reinigung der Rohprodukte (Chromatographie, Kristallisation) verlustreich verlief.

2.1.1. Identifizierung der Ringerweiterungsprodukte

Die Strukturen der (Hydroxybenzo)nitrolactone 57 ergeben sich aus ihren Spektren, was an Verbindung 57a ($M^{+} = 265$, 1 rel.%) kurz diskutiert wird.

Schema 9

n = Anzahl Ringglieder



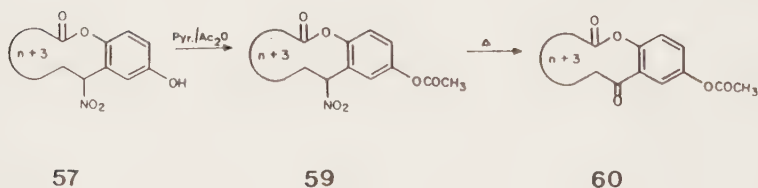
Das IR-Spektrum (KBr) weist Banden für die phenolische OH-Gruppe (3480 cm^{-1}), das Lacton (1750 cm^{-1}), den Aromaten (1622 , 1598 , 1500 cm^{-1}) und die NO_2 -Gruppe (1555 cm^{-1}) auf. Im ^1H -NMR-Spektrum (200 MHz , CDCl_3) werden neben dem s für die OH-Gruppe (mit D_2O austauschbar) bei $3,86\text{ ppm}$ der 1,2,4-trisubstituierte Aromat bei $7,18\text{ (d)}$, $6,86\text{ (dd)}$ und $6,73\text{ (d)}\text{ ppm}$, und das $\text{CH}(\text{NO}_2)\text{Ar}$ als dd bei $6,11\text{ ppm}$ registriert. Die restlichen Protonen erscheinen zwischen $2,6$ und $0,75\text{ ppm}$. Das ^{13}C -NMR-Spektrum ($25,2\text{ MHz}$, CDCl_3) weist die Absorptionen für das Lactoncarbonyl-C-Atom ($174,3\text{ ppm}$), die sechs aromatischen C-Atome (3s und 3d zwischen $156,5$ und 112 ppm), das $\text{CH}(\text{NO}_2)\text{Ar}$ (d , $84,7\text{ ppm}$) und fünf aliphatische C-Atome (je ein t) auf.

2.1.2. Herstellung der (Acetoxybenzo)oxolactone 60

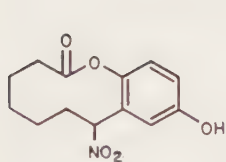
Die Acetylierung (Ac_2O /Pyridin) der (Hydroxybenzo)nitrolactone 57 (Schema 10) lieferte die stabileren, ebenfalls kristallinen (Acetoxybenzo)nitrolactone 59a - c (Tafel). Wurde die Ringerweiterung und die Acetylierung im Eintopfverfahren durchgeführt, so wurden erwartungsgemäss 59a (78%), 59b (84%) bzw. 59c (83%) in höheren Ausbeuten isoliert.

Schema 10

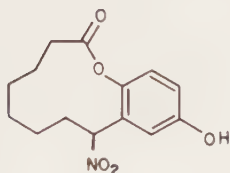
n = Anzahl Ringglieder



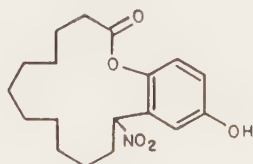
Tafel: Zusammenstellung der Ringerweiterungsprodukte 57, 59, 60



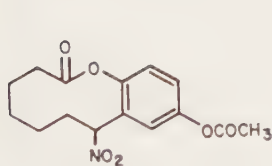
57a



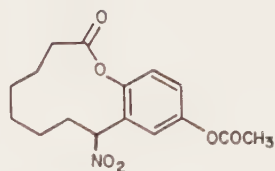
57b



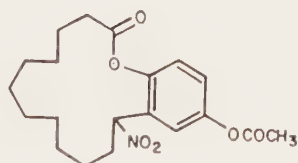
57c



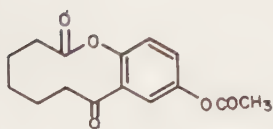
59a



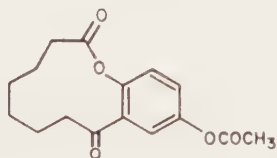
59b



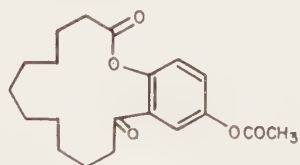
59c



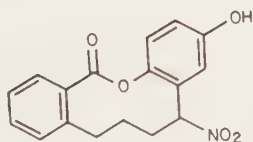
60a



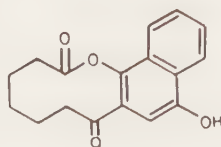
60b



60c



57d



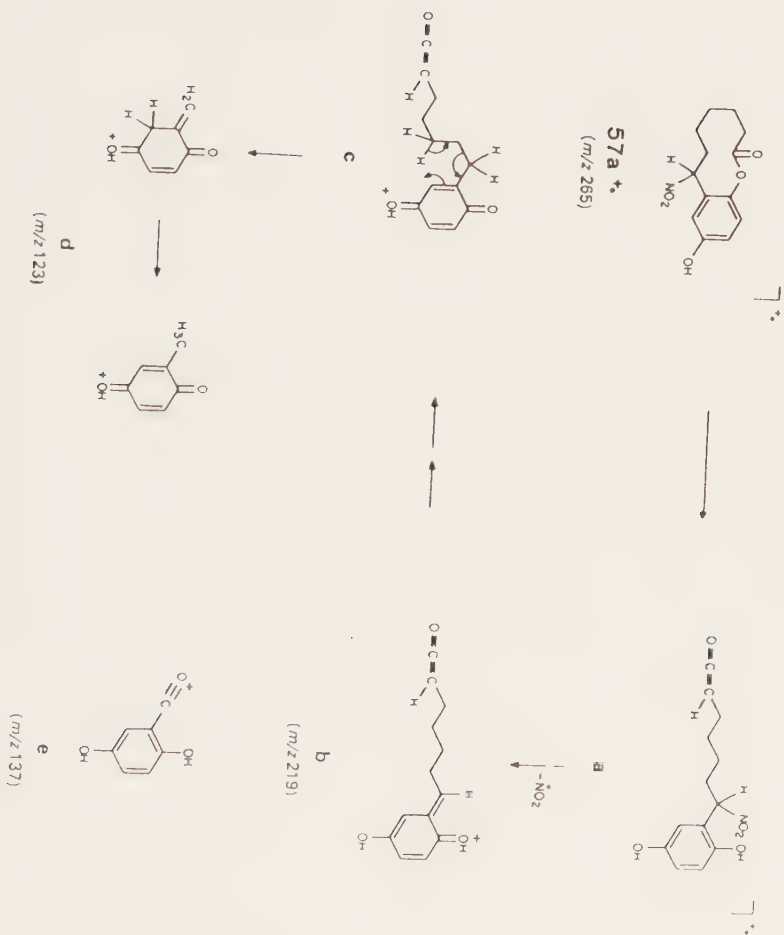
57e

Interessanterweise trat beim Erwärmen der (Acetoxybenzonitro)-lactone 59a - c mit Ac_2O /Pyridin 2 : 1 auf 100° (Schema 10) die vollständige Umwandlung der CHNO_2 - in die $(\text{C}=\text{O})$ -Gruppe (Nef-Reaktion [31]) unter Bildung der (Acetoxybenzo)oxolactone 60a - c (Tafel) ein. Damit lassen sich wahlweise im Eintopfverfahren die (Acetoxybenzo)nitro- bzw. (Acetoxybenzo)oxolactone herstellen. Letztere wurden bereits von Mahajan und Araújo [32] nach einem anderen Verfahren synthetisiert und charakterisiert [32, 33]. Unsere Daten stimmen mit den publizierten (Schmp., IR und ^{13}C -NMR) überein, womit die Strukturzuordnungen für 60a - c und somit auch für die Verbindungen vom Typ 57 eindeutig sind.

2.1.3. Diskussion der Massenspektren

Die Elektronenstoss-Ionisations-Massenspektren aller drei Verbindungstypen zeichnen sich dadurch aus, dass der Basispeak entweder bei m/z 123 (57a - c und 59a - c) oder bei m/z 137 (60a - c) liegt, falls man bei den letzteren das Acetyl-Ion m/z 43 nicht berücksichtigt. Bei den NO_2 -Derivaten erreicht dieses Signal eine Intensität von bis zu 36,3% Σ_{35} (57b). Eine Erklärungsmöglichkeit für dieses aussergewöhnliche Verhalten ist in Schema 11 für Verbindung 57b angegeben. Die Spaltung des acylierten Phenols erfolgt nach dem bekannten Mechanismus von Acetoxybenzolen und führt zu a. Das Ion a spaltet NO_2 ab und ergibt b bzw. c (m/z 219), welches seinerseits das protonierte Chinon d (m/z 123) bildet. Ähnlich verlaufende Reaktionen sind bei 2-Alkylchinonen bekannt [34]. Bei den O-Acetyl-Derivaten 59a - c ist dieses Fragmentierungsmuster durch Fragment-Ionen überlagert, die noch die Acetyl-Gruppe enthalten. Dem sehr attraktiven Ion d steht in den Spektren der Ketone 60a- c das weniger begünstigte Fragment-Ion e (m/z 137; ca. 8% Σ_{35}) gegenüber; die Bildung von e ist trivial.

Schema 11



Durch diese Experimente wurde gezeigt, dass Ringerweiterungsreaktionen, unter Bildung von Lactonen, auch über 5-gliedrige Zwischenprodukte unter Einbau von drei Gliedern in guten Ausbeuten verlaufen.

2.2. Synthese und Umlagerung von 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanonen: Bildung von (n+5)-gliedrigen Lactonen

In Schema 6 wurden bereits die von Cookson et al. [21] durchgeführten Ringerweiterungen von 2-Phenylsulfonylcycloalkanonen vorgestellt. Die Reaktionen, die via ein 7-gliedriges Zwischenprodukt ein um fünf Glieder erweitertes Lacton ergaben (Umwandlung von 34 in 35), liefen nur an Verbindungen mit einer (Z)-Doppelbindung in der 4-Hydroxyalkyl-Seitenkette ab. Die Verbindungen des Typs 34 können durch Umsetzung der Natrium-Salze von 2-Phenylsulfonylcycloalkanonen mit (Z)-4-Acetoxy-1-chloro-2-buten, gefolgt von Hydrolyse der Acetoxygruppe, in guten Ausbeuten hergestellt werden. Da 2-Nitroketone sehr schlecht mit Alkylhalogeniden reagieren, musste die 4-Hydroxyalkyl-Seitenkette hier auf einem anderen Weg eingeführt werden.

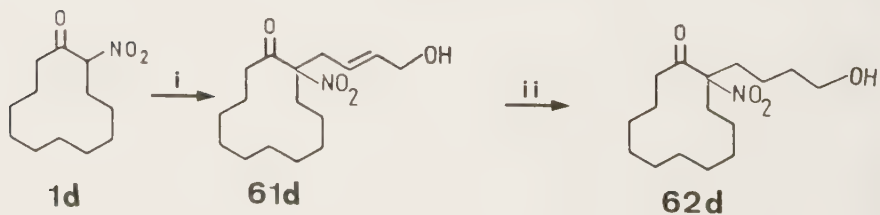
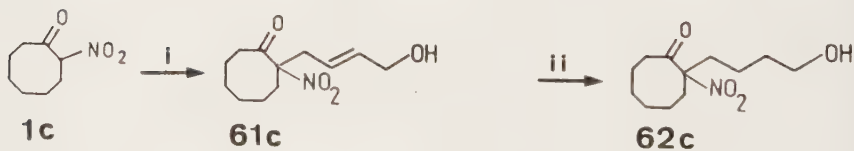
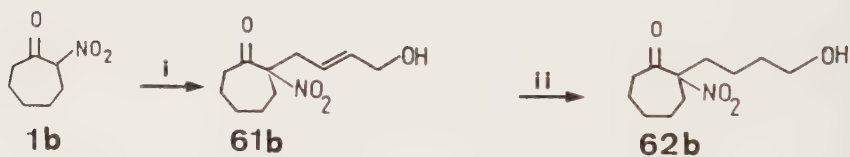
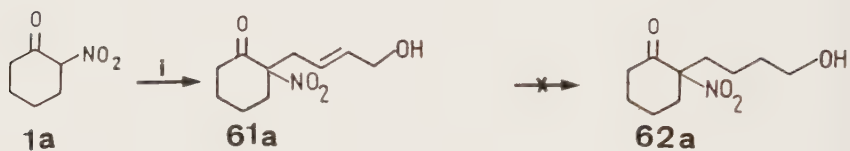
2.2.1. Synthese von 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanonen

Die 2-Nitrocycloalkanone (1a - d, Schema 12) reagierten mit Vinyl-oxiran [35] in Gegenwart von $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ (vgl. [36]) in guten Ausbeuten zu den korrespondierenden Allylalkoholen 61. Bei 61a - d handelt es sich um (E)/(Z)-Gemische mit den (E)-Isomeren jeweils als Hauptkomponenten. Die katalytische Hydrierung (Rh/C oder Pd/C) von 61b - d lieferte die gesättigten Alkohole 62b - d.

Schema 12

i) Vinyloxiran / $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ / THF / RT

ii) H_2 / Rh/C oder Pd/C

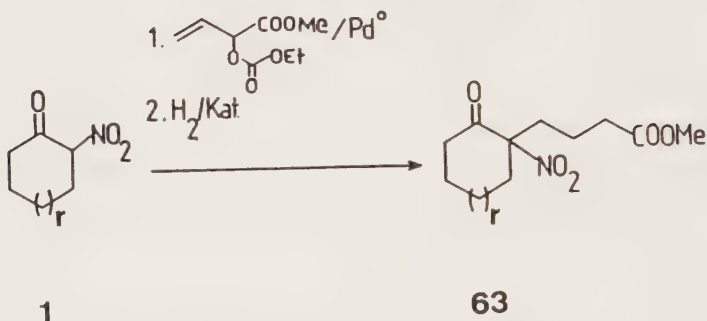


Die Strukturen der Verbindungen 61 und 62 ergeben sich aus ihren Spektren und seien an einem Beispiel veranschaulicht: 61b zeigt im IR-Spektrum (CHCl_3) Banden bei 3610 und 3440 (OH), 1730 (CO) und $1550/1350\text{ cm}^{-1}$ (NO_2). Im ^1H -NMR-Spektrum ist ein m bei 5,80 - 5,35 (CH=CH) und ein d bei 4,20 bzw. 4,11 ppm (CH_2OH , (E/Z)-Gemisch, 4:1) vorhanden. Im CI-MS erscheint der $[\text{M}+1]^+$ -Pik bei m/z 228, im EI-MS wird nur m/z 181 ($[\text{M}-\text{NO}_2]^+$) beobachtet. Das IR-Spektrum von 62b ($[\text{M}+1]^+$: m/z 230) ist nahezu gleich mit demjenigen von 61b. Demgegenüber ist im ^1H -NMR-Spektrum die Region olefinischer Protonen signalfrei; die prim. CH_2OH -Funktion erscheint als t bei 3,66 ppm.

Neben dem gewünschten 2-(4-Hydroxybutyl)-2-nitrocycloheptanon (62b; 80%) wurde bei der Hydrierung des Allylalkohols 61b auch das Produkt einer 1,3-H-Wanderung [4-(1-Nitro-2-oxocycloheptyl)butanal (46b; 11%)] nachgewiesen. Entsprechende Produkte wurden bei der Hydrierung der 8- und 12-Ring-Analoga nicht gefunden. Interessanterweise war es bisher nicht möglich, 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocyclohexanon (61a) durch katalytische Hydrierung in ein definiertes Hauptprodukt überzuführen. Bei den vier Hydrierungsreaktionen (6-, 7-, 8-, und 12-Ring) wurden jeweils auch die (OH-freien) Hydrogenolyse-Produkte nachgewiesen.

Als ein zweiter Syntheseweg für die Herstellung von 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanonen erwies sich die Umsetzung von 2-Nitrocycloalkanonen 1 mit (3-Methoxycarbonyl-2-propenyl)-methylcarbonat in Gegenwart von $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ [37], gefolgt von katalytischer Hydrierung zu 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butansäuremethylestern (63, Schema 13). Reduktion der Methylester-Gruppe zum Aldehyd mit $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ [38] bei -78° in abs. Toluol lieferte die entsprechenden Aldehyde 64b - d (Schema 14).

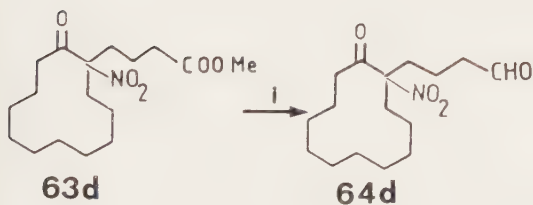
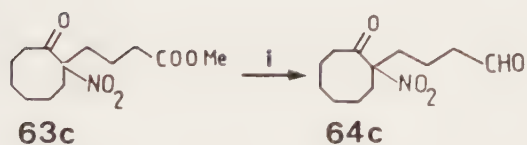
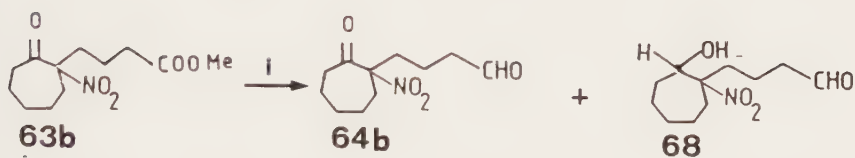
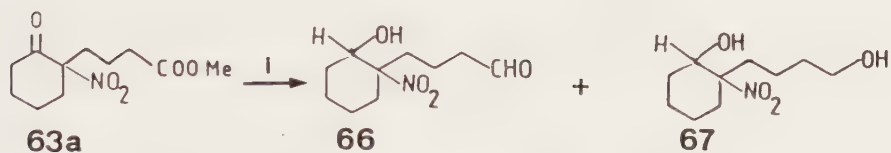
Schema 13 (Verbindungsnummern-Zusätze a: r = 1, b: r = 2, c: r = 3, d: r = 7)



Mit dieser Methode liessen sich die Ester 63c und 63d problemlos in die Aldehyde 64c bzw. 64d umwandeln. Bei 63a und 63b hingegen wurde auch die Keto-Gruppe reduziert: Neben 29% des gewünschten Aldehydes 64b lieferte 63b 42% Hydroxyaldehyd 68, und aus 63a entstanden nur die Ketonreduktionsprodukte 66 (78%) und 67 (11%). Die Reaktivitätsabstufung der Keto-Gruppe im Ring bei der Reduktion (6Ring > 7Ring > 8Ring > 12Ring) deckt sich mit früheren Befunden [39]. Die Reduktion der Aldehyde 64b - d mit $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ lieferte die primären Alkohole 62b - d (Schema 15). Durch Umsetzung der Aldehyde 64b - d mit $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ [29, 30, 40] in THF bei -30° entstanden die sekundären Alkohole 65b - d (Schema 15). Sie fielen als Diastereoisomerengemische im Verhältnis von ca. 1:1 (^{13}C -NMR) an.

Schema 14

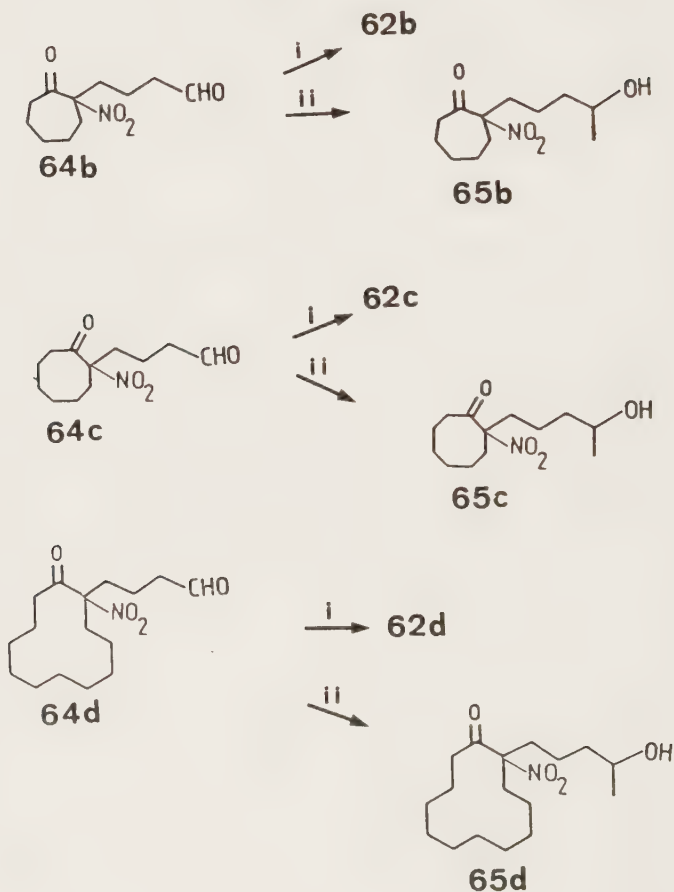
i) 1. DIBAH / Toluol / -78° 2. Seignette-Salz-Lsg. / 20°



Schema 15

i) NaBH_4 / MeOH / 0°

ii) $(\text{CH}_3)_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ / THF / -30°



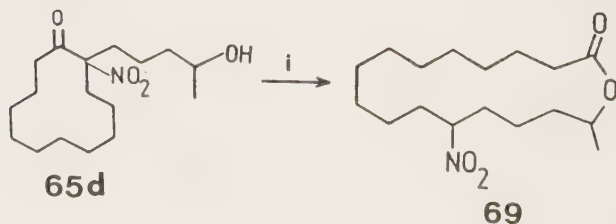
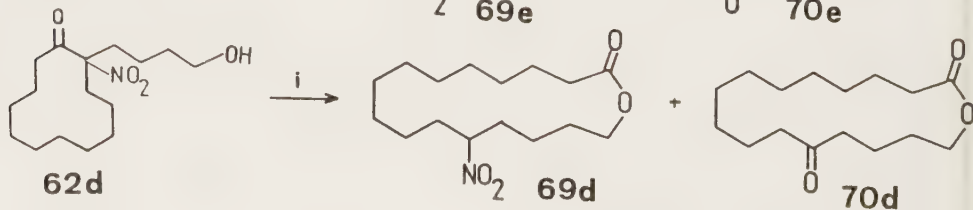
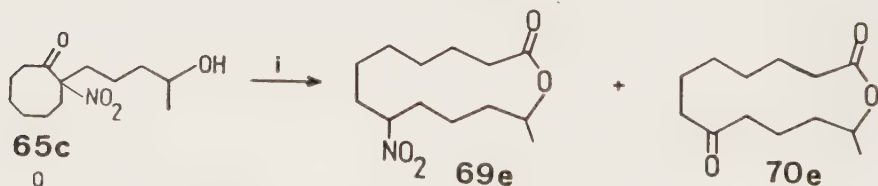
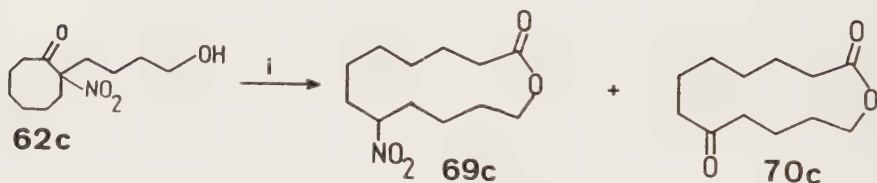
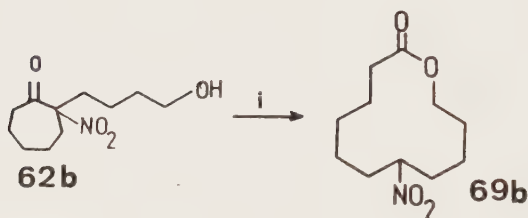
2.2.2. Umlagerungsreaktionen

Wie aus früheren Untersuchungen [30] hervorgeht, läuft die Lactonisierung von 2-(3-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanonen über das 6-Ring-Zwischenprodukt 51 bereits bei der Aufarbeitung des Methylierungsansatzes ab. Bei der Herstellung der Alkohole 65b - d wurden keine derartigen Ringerweiterungsprodukte gefunden.

Versuche, die Alkohole 62 und 65 unter den in [30] oder [28] beschriebenen Reaktionsbedingungen ($\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$ bzw. $\text{NaH}/\text{Dimethoxyethan (DME)}$) umzulagern, scheiterten; es wurde nur Ausgangsmaterial zurückisoliert. Ebenso erfolglos waren die Versuche die Umlagerungen säurekatalytisch ($p\text{-TsOH}$ oder Camphersulfonsäure, Benzol oder Toluol, Rückfluss) durchzuführen. Nur unter verschärften Reaktionsbedingungen (1 eq. KH, 1 eq. [18]Krone-6, DME, 2-4 h Kochen unter Rückfluss) liessen sich die in Schema 16 wiedergegebenen Umlagerungen zu den Nitro- und/oder Oxolactonen der allg. Formel 69 bzw. 70 durchführen. Ohne [18]Krone-6 dauerte die Umlagerung länger und es entstand mehr Oxolacton 70 (gebildet durch basenkatalysierte Nef-Reaktion des entsprechenden Nitrolactons). Wegen der unter diesen Bedingungen auftretenden Zersetzung der Produkte musste die Reaktion vor dem Verbrauch des gesamten Edukts abgebrochen werden, Ausbeuten, siehe Tabelle 1. Wurden die Umlagerungen nach der Bildung von ca. 5 - 10% der Lactone abgebrochen, bestand das Reaktionsgemisch aus ca. 90% Ausgangsmaterial. Bei niedrigeren Reaktionstemperaturen lagerten sich die Alkohole 62 und 65 nicht um. Umlagerungen in anderen Lösungsmitteln (THF, Toluol, Et_2O) ergaben schlechtere Ergebnisse als in DME.

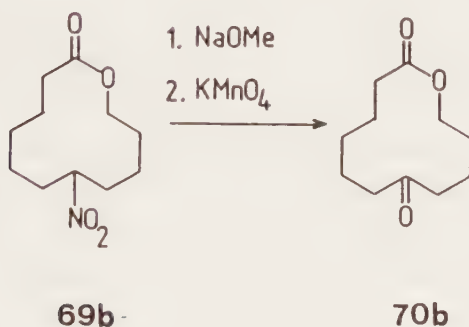
Schema 16

i) KH / DME / Rückfluss oder KH / [18]Krone-6 / DME / Rückfluss



Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass im allgemeinen ohne Zusatz von [18]Krone-6 mehr 70 und bei Zusatz von [18]Krone-6 mehr 69 gebildet wird, die Gesamtausbeuten für beide Produkte jedoch nicht signifikant verschieden voneinander sind. Aus dem 7-Ring-Alkohol 62b entsteht nur das Nitro- (69b) nicht aber das Oxolacton 70b. Das nach [41] aus 69b hergestellte 70b (Schema 17) zeigte bei der DC gegenüber 69b deutlich verschiedene Rf-Werte.

Schema 17



Im Unterschied zu den ^1H -NMR-Spektren der Nitrolactone 69c und 69d, bei denen die Signale der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe bei ca. 4,15 ppm als t oder t-artiges m erscheinen, besitzen die beiden entsprechenden H-Atome in 69b sehr unterschiedliche chemische Verschiebungen. Ein H-Atom erscheint bei 4,6 ppm und ist durch das CH-NO_2 -Signal überlagert während das andere bei 3,8 ppm als m zu erkennen ist. Mit Hilfe eines Entkopplungsexperimentes konnte diese Zuordnung bestätigt werden. Ein Einfluss, den die Methylgruppe in der Seitenkette bei der Umlagerungsreaktion ausübt, ist nicht erkennbar. Verbindung 65c zeigt das beste und 65d das schlechteste Ergebnis.

Die wichtigsten spektroskopischen Merkmale der Nitro- und Oxolactone 69e bzw. 70e seien für 69e ((4 : 3)-Diastereoisomerengemisch) und 70e diskutiert. Während das IR-Spektrum von 69e neben den NO_2 -Banden ($1545/1365\text{ cm}^{-1}$) Esterbanden ($1730/1225\text{ cm}^{-1}$) aufweist, hebt sich im Spektrum von 70e eine CO-Bande (1710 cm^{-1}) ab. Die ^1H -NMR-Spektren beider Lactone enthalten das (CH-O)-Signal gegenüber dem Alkohol 65c um ca. 1 ppm tieffeldverschoben. Darüber hinaus wird das (CHNO₂)-Signal im Spektrum von 69e als m bei 4,58 - 4,40 ppm beobachtet. Die Unterschiede zwischen 69e (173,2, 173,1 (s, COOR); 85,5, 84,5 ppm (d, CHNO₂)) und 70e (173,2 (s); 211,8 (s, CO)) einerseits und dem Alkohol 65c (vgl. Exper. Teil) andererseits gehen besonders deutlich aus den ^{13}C -NMR-Spektren hervor.

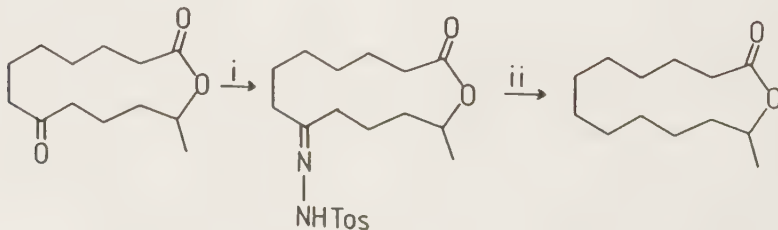
Das Ketolacton 70e wurde über das Tosylhydrazon 71 und Reduktion mit $[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{CuBH}_4$ [42] in das racemische 12-Tridecanolid (72) [43] umgewandelt (Schema 18). Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen des Naturproduktes überein.

Schema 18

Tos = Tosyl

i) Tos-NH-NH_2 / MeOH / Rückfluss

ii) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CuBH}_4$ / CHCl_3



2.2.3. Diskussion

Die Umlagerungen von 2-Nitrocycloalkanonen (1) via 7-gliedrige Zwischenstufen unter Einbau von fünf Gliedern verlaufen somit eindeutig schlechter als entsprechende Reaktionen über 5- und 6-gliedrige Zwischenprodukte. Immerhin liegen die Totalausbeuten an Nitrolacton und Ketolacton in einigen Fällen bei ca. 40% (siehe Tabelle 1). Verfolgt man die Reaktion im DC, so ergibt sich für alle Beispiele folgendes Bild: Bei Temperaturen unterhalb 50° findet lediglich eine langsame Zersetzung des Ausgangsmaterials (Typ 62 oder 65) statt. Die Bildung der schneller wandernden Nitro- und Ketolactone ist noch nicht zu erkennen. Erst in siedendem DME ist die Lactonisierung zu beobachten, wobei jedoch in bereits erheblichem Ausmass Zersetzungsprodukte gebildet werden. Nach vollständigem Verbrauch der Edukte sieht man ausserdem, dass auch die bereits entstandenen Umlagerungsprodukte unter diesen Bedingungen zerstört werden. Es ist deshalb wichtig, zum geeigneten Zeitpunkt die Reaktion abubrechen, um möglichst hohe Ausbeuten an den Lactonen des Typs 69 und 70 zu erhalten.

Die erhaltenen Ergebnisse sind durchaus vergleichbar mit in der Literatur erwähnten Beobachtungen. So verlaufen beispielsweise Umamidierungsreaktionen via einen 7-Ring nur unter drastischen Bedingungen und in schlechten Ausbeuten ab [44], während die in 1.4 behandelten Reaktionen hohe Ausbeuten an Umlagerungsprodukten ergeben. Auch die Bildung von 7-gliedrigen Hemiacetalen aus 6-Hydroxyalkanonen [45] und Umlactonisierungen via 7-gliedrige Zwischenstufen [7] sind gegenüber analogen Reaktionen, die über einen 6-Ring verlaufen, deutlich benachteiligt.

Tabelle 1

Totalausbeuten an Umlagerungsprodukten (Nitro- + Oxolacton)

1. Zahl ohne [18]Krone-6

2. Zahl mit [18]Krone-6

Edukt	Produkt(e)	Totalausbeute (%)
<u>62b</u>	<u>69b</u>	37 / 37
<u>62c</u>	<u>69c</u> + <u>70c</u>	27 / 19
<u>62d</u>	<u>69d</u> + <u>70d</u>	37 / 25
<u>65c</u>	<u>69e</u> + <u>70e</u>	18 / 42
<u>65d</u>	<u>69f</u>	9 / 7

Der ohnehin schon geringe Anteil an (Z)-Isomeren Alkoholen 61a - d konnte nicht von den (E)-Isomeren abgetrennt werden, um separat den Bedingungen der Umlagerung unterworfen zu werden. Der Versuch, das (Z)/(E)-Gemisch der Alkohole 61b mit Base zu behandeln in der Erwartung, dass so die (Z)-Isomeren in Lactone übergeführt würden, scheiterte.

3. Ringöffnungsreaktionen von 2-Nitrocycloalkanonen

Die in 2-Stellung substituierten 2-Nitrocycloalkanone 73 können durch Angriff eines externen Nucleophils (z.B. OH^- oder RO^-) in die offenkettigen Verbindungen des Typs 74 (Schema 19) umgewandelt werden [25, 31]. Diese Verbindungen sind wertvolle Ausgangsmaterialien für die organische Synthese. Die Nitrogruppe kann beispielsweise via Nef-Reaktion [31] in ein Keton umgewandelt werden. Aus 6-Nitro-9-oxodecansäuremethylester (75, Schema 19) wurde auf diese Weise in guten Ausbeuten das Acetal 76 hergestellt [39], welches in der Synthese des Sexualpheromons der Honigbiene (*Apis mellifera*) als Zwischenprodukt Verwendung findet [46].

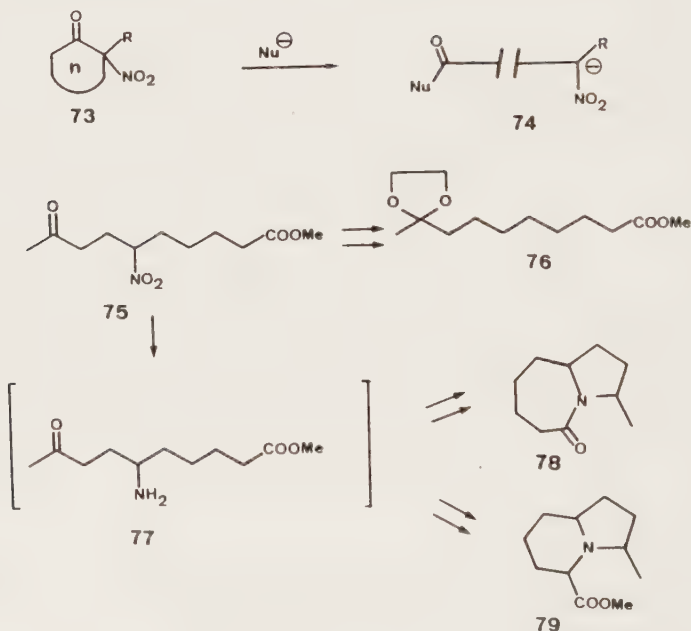
Ausgehend von 75 konnten auch über das durch katalytische Hydrierung der Nitrogruppe entstandene Amin 77 der Bicyclus 78 und das Perhydroindolizidin-Gerüst 79 hergestellt werden [47]. Ferner kann die Nitrogruppe auch direkt reduktiv entfernt werden [48].

Wie im folgenden beschrieben wird, können aus 2-Nitrocycloalkanonen auf einfachem Wege auch ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäureester synthetisiert werden. Diese sind für die Synthese einiger Prostaglandine und deren Analoga von Bedeutung [49].

Schema 19

R = H, Alkyl

n = Anzahl Ringglieder

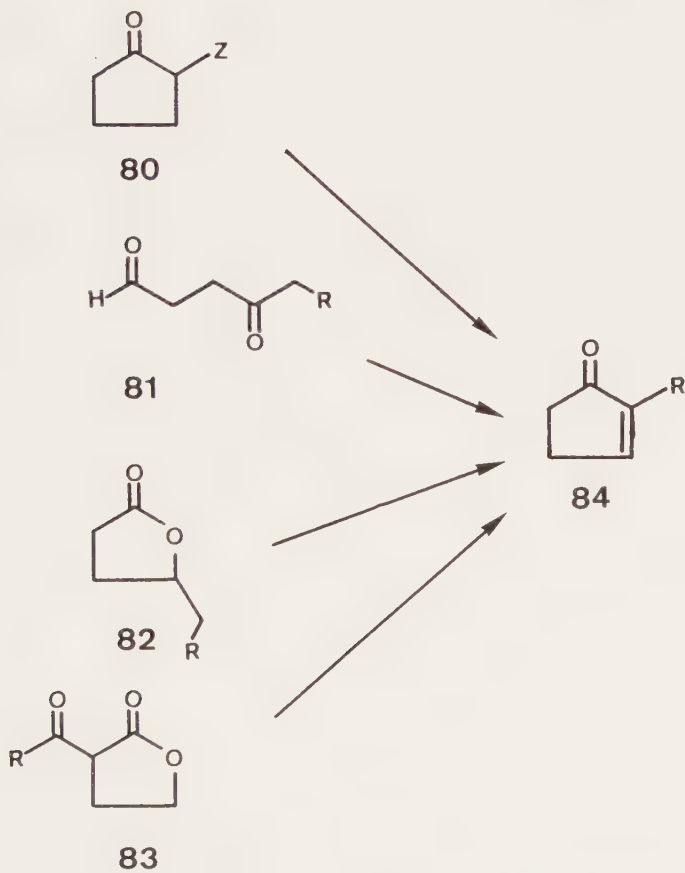
3.1. Synthese von ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylestern

Die in jüngerer Zeit erschienenen Arbeiten über die Synthese von in 2-Stellung substituierten Cyclopentenonen zeigen, dass dieses Gebiet nach wie vor das Interesse der synthetisch arbeitenden Chemiker in Anspruch nimmt. Diese Verbindungen können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden. Eine Möglichkeit besteht in der Alkylierung von Cyclopentanon-Derivaten (80) und nachträglicher Einführung der endocyclischen C,C-Doppelbindung. Dieses Reaktionsprinzip ist auf verschiedenen Wegen realisiert worden [50 - 59] und in Schema 20 dargestellt. Weiter können die gewünschten

Schema 20

Z = elektronenanziehende Gruppe

R = Alkyl



Cyclopentenon-Derivate 84 auch durch basenkatalysierte Cyclisierung offenkettiger 4-Oxoaldehyde (81, Schema 20) hergestellt werden [60 - 68]. Letztere Verbindungen wurden wiederum auf verschiedenen Wegen hergestellt. Eine interessante Reaktion ist auch die Polyphosphorsäure-katalysierte Cyclodehydrierung der γ -substituierten γ -Lactone 82 (Schema 20) die in 30 - 35% Ausbeute zu den Verbindungen 84 führt [70]. Schlussendlich sei auch die Umwandlung der α -substituierten γ -Lactone 83 (Schema 20) in die Cyclopentenone 84 erwähnt [66], welche ebenfalls über einen 4-Oxoaldehyd verläuft.

Tabelle 2 gibt eine Zusammenstellung der gängigsten Methoden für die Synthese der ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäureester 84 und die entsprechenden Totalausbeuten bezüglich der angegebenen Ausgangsmaterialien wieder.

Tabelle 2: Einige Methoden für die Herstellung der ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)-alkansäureester 84

Edukte	Anzahl Stufen	Totalausbeute	Lit.
2-Carbethoxycyclopentanon, 7-Bromoheptansäureester	5	36 - 52%	[50]
	4	10%	[56]
	4	<10%	[55]
9-Oxononansäureester	4	35%	[62]
	6	<10%	[67]
9-Chlor-9-oxononansäuremethyl- ester, 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)- ethylmagnesiumbromid	3	53%	[60]
9-Chlor-9-oxononansäuremethyl- ester, 3-Oxobutansäuremethylester	5	30%	[63]
Heptandicarbonsäuremonomethyl- ester	5	37%	[64]
Heptandicarbonsäuremethyl- t-butylester	4	49%	[65]
Heptandicarbonsäuredimethyl- ester	4	35%	[68]
Undecensäureethylester	3	14%	[69]
1,7-Octadien	7	<10%	[59]
1,8-Octandiol, 3,4-Dihydro- 2H-pyran	6	<10%	[61]
γ -Butyrolacton	3	29%	[66]
	5	26%	[66]
Cyclopentanon, Essigsäure- (7-heptenyl)ester	3	<10%	[52]
9-Decenol	4	22%	[70]
1-Morpholino-1-cyclopenten, 7-Oxoheptansäurebutylester	2	61%	[53]
Trimethylsilyloxycyclopenten	3	42%	[54]

Für Arbeiten, in welchen die Umwandlung der Verbindungen der allg. Formel 84 in Prostaglandine und deren Analoga beschrieben wurde, siehe [71].

4. Eigene Arbeiten

4.1. Synthese von ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylestern aus 2-Nitrocycloalkanonen

Ziel der nun diskutierten Versuche war es, aus geeignet substituierten 2-Nitrocycloalkanonen, die für die Herstellung der Cyclopentenon-Derivate 89 (Schema 21) nützlichen 4-Oxoaldehyde der allg. Formel 88 (Schema 21) zu synthetisieren. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Anzahl notwendiger Stufen möglichst gering blieb, und dass die Synthese mit möglichst kleinem Aufwand, ohne spezielle Reinigungsmethoden durchgeführt werden konnte.

Die Triphenylphosphin-katalysierte Michael-Addition von Acrylaldehyd an 2-Nitrocycloalkanone ergibt die Aldehyde vom Typ 46 [30] (Schema 21), welche nicht isoliert werden müssen, sondern sofort in MeOH und mit katalytischen Mengen NH_4Cl praktisch quantitativ in Acetale vom Typ 85 übergeführt werden können. Behandlung dieser Acetale mit NaOMe in abs. MeOH nach der leicht modifizierten Methode von [39] ergibt die geöffneten Nitronat-Anionen vom Typ 86, welche in Acetat gepuffertem Milieu in Gegenwart von TiCl_3 [72] direkt in die Ketone des Typs 87 umgewandelt werden können. Die Ausbeuten für die Ringöffnung und Nef-Reaktion liegen bei insgesamt 80% und da unter neutralen Bedingungen gearbeitet wird, bleiben sowohl die Acetal- als auch die Methylester-Gruppe erhalten. Die Nitronate vom Typ 86 wurden auch klassischen Nef-Bedingungen [31] unterworfen also wässr. H_2SO_4 unter leichtem Erwärmen. Dabei entstanden ebenfalls die Ketone vom Typ 87 jedoch

in nur 60% Ausbeute. Die Umwandlung ist nicht vollständig; neben Hydrolyseprodukten wird noch zu ca. 20% ein Gemisch offenkettiger Nitro- und Hydroxylamino-Verbindungen gefunden, deren Trennung von 87 schwierig ist. Deshalb wurde für alle Beispiele die sauberere TiCl_3 -Methode gewählt. Verbindungen vom Typ 87 können in verdünnter wässr. HCl - oder H_2SO_4 -Lösung bei 20° in die entsprechenden Aldehyde vom Typ 88 übergeführt werden. Die Schwierigkeiten, die bei der Deacetalisierung entsprechender cyclischer Acetale auftreten [73], stellen sich hier nicht. Die instabilen Aldehyde vom Typ 88 wurden direkt in Gegenwart von NaOMe in abs. MeOH zu den Cyclopentenonen vom Typ 89 cyclisiert.

Da die Verbindungen vom Typ 46 nicht isoliert werden müssen und die Stufen 85 bis 88 im Eintopfverfahren durchgeführt werden können, gelangt man in drei relativ einfachen Arbeitsschritten zu den gewünschten Cyclopentenonen der allg. Formel 89. Ausserdem muss kein Zwischenprodukt chromatographisch gereinigt werden, so dass auch grössere Ansätze nach diesem Verfahren möglich sind. Die Zwischenstufen 85 und 87 können im HV destilliert werden, sie sind jedoch bereits nach dem Ausschütteln der Reaktionslösung (siehe exp. Teil) rein genug, um für die Synthese weiterverwendet zu werden. Die Aldehyde vom Typ 88 wurden nur roh charakterisiert und gleich weiterverarbeitet, da sie sich mit der Zeit zersetzten. Chromatographie und Destillation dieser Verbindungen sind verlustreich. Die erzielten Ausbeuten der einzelnen Stufen sind in Tabelle 3 und die Totalausbeute in Tabelle 4 angegeben.

Schema 21 (Verbindungsnummern-Zusätze: a: $r = 1$, b: $r = 2$, c: $r = 3$, e: $r = 4$, d: $r = 7$)

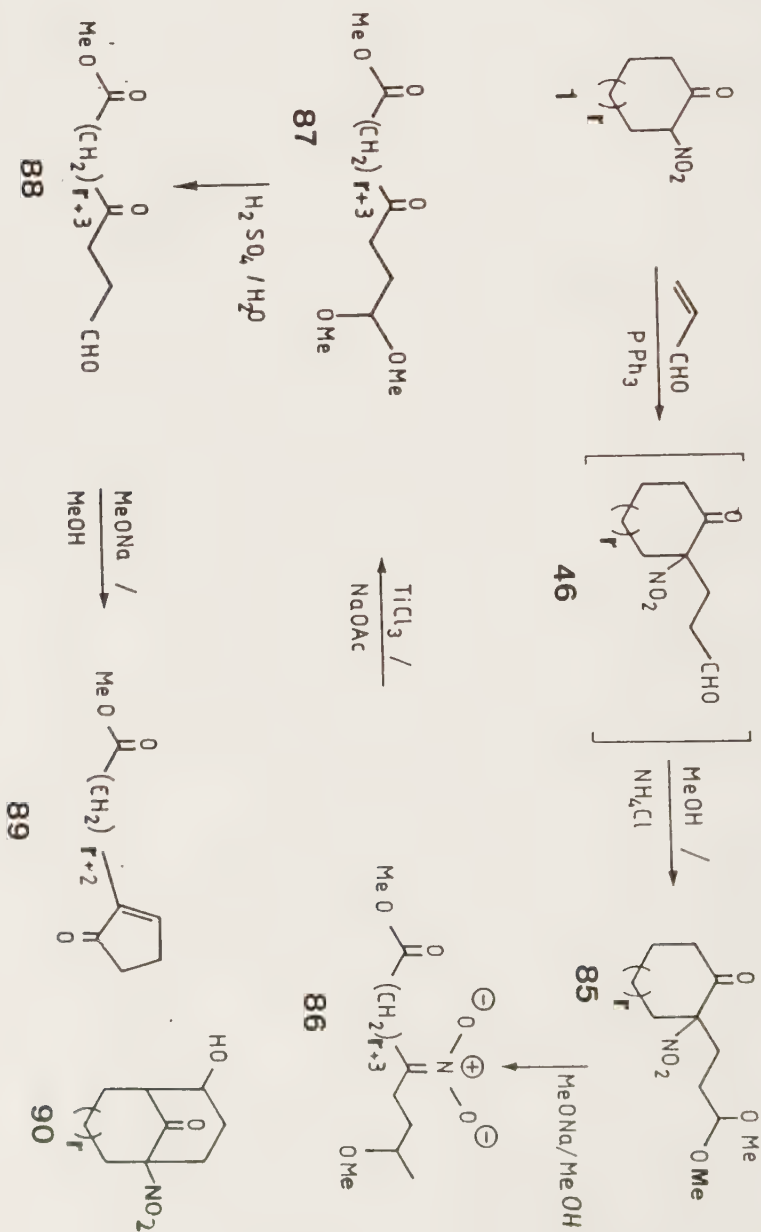


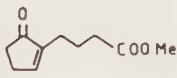
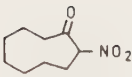
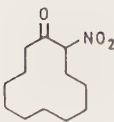
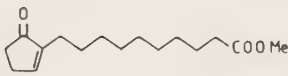
Tabelle 3: Ausbeuten der einzelnen Reaktionsstufen bei der Synthese von 89 aus 1 (Angaben in %).

r	<u>1</u> -> <u>85</u>	<u>85</u> -> <u>87</u>	<u>87</u> -> <u>88</u>	<u>88</u> -> <u>89</u>
1	<u>85a</u> (92)	<u>87a</u> (79)	<u>88a</u> (97)	<u>89a</u> (75)
2	<u>85b</u> (91)	<u>87b</u> (87)	<u>88b</u> (98)	<u>89b</u> (76)
3	<u>85c</u> (91)	<u>87c</u> (83)	<u>88c</u> (97)	<u>89c</u> (73)
4	<u>85e</u> (89)	<u>87e</u> (82)	<u>88e</u> (98)	<u>89e</u> (73)
7	<u>85d</u> (92)	<u>87d</u> (83)	<u>88d</u> (98)	<u>89d</u> (76)

Der Acetalisierungsschritt von 46 nach 85 ist empfehlenswert, da die Aldehyde vom Typ 46 unter den Bedingungen der basenkatalysierten Ringöffnung zum Teil bicyclische Produkte vom Typ 90 [74] und Polykondensationsprodukte bilden.

Die Ringöffnung in Verbindungen vom Typ 85 wurde auch mit KOH oder NaOH in H₂O durchgeführt, was zu den entsprechenden offenkettigen Carbonsäuren (vgl. 87) führte. Die Transformation dieser Verbindungen in solche vom Typ 89 erwies sich jedoch wesentlich schwieriger als die in Schema 21 gezeigte Sequenz, weshalb dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

Tabelle 4: Totalausbeuten für die Umwandlung von 2-Nitrocycloalkanonen (1) in die ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylester 89.

Edukt	Produkt	%
 1a	 89a	53
 1b	 89b	59
 1c	 89c	54
 1e	 89e	52
 1d	 89d	57

4.2. Diskussion

Die dargestellte Reaktionssequenz scheint ein brauchbarer, allgemein anwendbarer Weg zu den Cyclopentenon-Derivaten 89 zu sein. Der entscheidende Schritt ist der Angriff des Alkoholates am Carbonyl-Kohlenstoffatom der 2-Nitrocycloalkanone vom Typ 85. In einem Schritt wird hierbei die gewünschte Ester-Gruppierung eingeführt, das offenkettige Gerüst gebildet und die Nitro-Gruppe in die für die Nef-Reaktion notwendige Nitronat-Form gebracht. Die Totalausbeuten ausgehend von den einfach zugänglichen teilweise käuflichen 2-Nitrocycloalkanonen (1) liegen bei ca. 55% was verglichen mit den Ausbeuten bekannter Synthesen als gut zu bezeichnen ist (siehe Tabelle 2).

B. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen:

Falls nicht anders angegeben gelten:

Bestimmung der Schmelzpunkte: Auf Mettler-FP-5-Gerät.

IR-Spektren: In CHCl_3 auf einem Perkin-Elmer-297- oder Perkin-Elmer-781-Gerät; Angaben in cm^{-1} ; s = strong, w = weak, sh = Schulter.

^1H -NMR-Spektren: In CDCl_3 bei 200 MHz auf einem Varian XL-200-Gerät. Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui. = Quintett, sext. = Sextett, hept. = Heptett, m = Multipllett, br. = breit, Kopplungskonstanten J in Hz.

^{13}C -NMR-Spektren: In CDCl_3 bei 25,2 MHz auf einem Varian-XL-100-Gerät, bei 50,4 MHz auf einem Varian XL-200-Gerät; Angaben der chemischen Verschiebungen der Signale des protonenentkoppelten Spektrums in ppm relativ zu TMS als internem Standard (= 0 ppm); Angabe der Multiplizität der Signale im "off-resonance"-Spektrum: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett.

Massenspektren (MS): Elektronenstoss-Massenspektren (EI-MS) bei 70 eV, Direkteinlass auf Varian MAT 112 S; Chemische Ionisations-Massenspektren (CI-MS), Reaktandgas: 2-Methylpropan auf Varian-MAT 112, in m/z (>5% ab m/z 40 und interpretierbare Signale).

Analytische Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel Merck 60 F 254 und DC-Alufolien Kieselgel Merck 60 F 254.

Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck, 70-230 mesh), Angaben der Elutionsmittel in Volumenverhältnissen.

Abdampfoperationen: Im Rotationsverdampfer (RV) bei 20 - 60°/ 18 Torr.

Kugelrohrdestillationen: Angabe der Luftbad-Temperatur.

Trocknen der org. Extrakte: Mit Na_2SO_4 .

Vorbehandlung der Reagenzien:

Isopropenylacetat: FLUKA purum, Destillation. NaH und KH: FLUKA oder Alpha Products, mehrmaliges Waschen der Oel-Emulsionen mit abs. Pentan. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF): FLUKA, Trocknen bei 60° im Hochvakuum (HV.), 3h t-BuOK und 1,4-Benzochinon: Sublimation im HV.

Vorbehandlung von Lösungsmitteln:

Dimethoxyethan (DME) abs., Et_2O abs. und Tetrahydrofuran (THF) abs.: Destillation über CaH_2 , Aufbewahren über Na-Draht. Pentan abs.: Destillation, Aufbewahren über Na-Draht. MeOH abs., EtOH abs., Isopropanol abs.: Destillation über Mg-Späne. Toluol abs.: 3 h Rückfluss am Wasserabscheider, Destillation, Aufbewahren über Molekularsiebe (Porenweite 4Å). Die Elutionsmittel für die Säulenchromatographie wurden fraktioniert. Alle weiteren Reagenzien und Lösungsmittel der Qualität puriss oder purum (FLUKA, Aldrich) wurden ohne zusätzliche Reinigung eingesetzt.

2. Ringerweiterungen zu (n+3)-gliedrigen Lactonen

2.1. Herstellung der (Hydroxybenzo)nitrolactone 57

Zu einer Lsg. von 10 mmol 2-Nitrocycloalkanon 1 [1] und 10 mmol 1,4-Benzochinon in 30 ml abs. THF wurden unter N₂ 0,06 mmol DBU bei 20° gegeben. Dabei trat eine leichte Wärmeentwicklung ein, welche nach ca. 15 min abklang. Es wurde 15 min bei 20° nachgerührt und i.V. eingeeengt. Der Rückstand wurde in 30 ml Et₂O gelöst, mit wenig H₂O mehrmals gewaschen, getrocknet, i.V. eingeeengt und chromatographiert (Et₂O/Hexan 1:1).

2.1.1. 12-Hydroxy-9-nitro-2-oxabicyclo[8.4.0]tetradeca-1(10),11,13-trien-3-on (57a)

Ausgehend von 1,45 g (9,30 mmol) 2-Nitrocycloheptanon (1b), 1,01 g (9,30 mmol) 1,4-Benzochinon und 10,0 mg (0,06 mmol) DBU wurden nach 2.1 1,67 g (55%) Rohprodukt erhalten, welches nach Chromatographie 320 mg (11%) 57a ergab. Schmp. 132,1 – 133,7° (Et₂O/Hexan), gelbliche Nadeln.

IR (KBr): 3480 (br.), 2960, 2930, 2900, 2875, 1750s (COOR), 1622, 1598, 1555s (NO₂), 1500, 1447, 1377, 1345, 1320, 1300, 1280, 1255, 1195s, 1135, 1100, 1060, 932, 872, 840, 820, 790, 763, 720.

¹H-NMR: 7,18 (d, J = 9, 1 H); 6,86 (dd, J₁ = 9, J₂ = 2, 1 H); 6,73 (d, J = 2, 1 H); 6,11 (dd, J₁ = 5, J₂ = 3, CHNO₂); 3,86 (br., OH); 2,60 – 2,35 (m, 2H); 2,30 – 2,10 (m, 2 H); 2,1 – 1,8 (m, 2 H); 1,8 – 1,4 (m, 3 H); 1,0 – 0,75 (m, 1 H).

¹³C-NMR (25,2 MHz): 174,3 (s, COOR); 156,5 (s); 141,8 (s); 129,3 (s); 125,7 (d); 116,8 (d); 112,0 (d); 84,7 (d, CHNO₂); 35,9, 34,4, 26,4, 25,7, 23,0 (5t).

EI-MS: 265 (1, $M^{+\bullet}$), 219 (10, $[M-NO_2]^+$), 201 (9), 147 (7), 123 (100), 107 (9), 81 (13), 79 (7), 77 (12), 67 (11), 65 (7), 55 (41), 53 (11), 51 (8), 43 (9), 42 (7), 41 (30).

2.1.2. 13-Hydroxy-10-nitro-2-oxabicyclo[9.4.0]pentadeca-
1(11),12,14-trien-3-on (57b)

Ausgehend von 1,71 g (10,0 mmol) 2-Nitrocyclooctanon (1c), 1,08 g (10 mmol) 1,4-Benzochinon und 10 mg (0,06 mmol) DBU wurden nach 2.1 1,89 g (68%) Rohprodukt erhalten. Die Chromatographie ergab 431 mg (16%) 57b. Schmp. 142,0 - 143,5° (Et₂O/Hexan), gelbliche Nadeln.

IR (KBr): 3485 (br.), 2940, 1745s (COOR), 1624w, 1600w, 1558s (NO₂), 1500, 1470, 1450, 1440, 1370, 1355, 1305, 1300, 1222, 1200s, 1140s, 1082, 870, 865, 845, 830, 815, 785, 775, 740.

¹H-NMR: 7,12 (d, J = 9, 1 H); 6,76 (dd, J₁ = 9, J₂ = 3, 1 H); 6,68 (d, J = 3, 1 H); 6,01 (dd, J₁ = 8, J₂ = 5, CHNO₂); 5,41 (br., OH); 2,85 - 2,5 (m, 3 H); 2,1 - 1,85 (m, 1 H); 1,80 - 1,10 (m, 8 H).

¹³C-NMR (25,2 MHz): 173,4 (s, COOR); 156,9 (s); 140,5 (s); 131,6 (s); 125,3 (s); 116,7 (d); 111,8 (d); 84,8 (d, CHNO₂); 32,9, 32,7, 24,8, 24,1, 24,0, 22,4 (6t).

EI-MS: 279 (6, $M^{+\bullet}$), 233 (25, $[M-NO_2]^+$), 215 (7), 149 (10), 147 (12), 135 (7), 124 (9), 123 (100), 107 (5), 77 (5), 55 (6), 41 (6).

2.1.3. 17-Hydroxy-14-nitro-2-oxabicyclo[13.4.0]nonadeca-
1(15),16,18-trien-3-on (57c)

Ausgehend von 1,13 g (5,0 mmol) 2-Nitrocyclododecanon (1d), 540 mg (5,0 mmol) 1,4-Benzochinon und 5 mg (0,03 mmol) DBU wurden nach

2.1 1,41 g (84%) Rohprodukt erhalten. Die Chromatographie ergab 420 mg (28%) 57c. Schmp. 123,0 - 124,0° (Pentan), gelbliche Nadeln.

IR (KBr): 3490 (br.), 2940, 2860, 1730s (COOR), 1610, 1552s (NO₂), 1510, 1455, 1442, 1370, 1320, 1250 - 1100 (br.), 872, 770.

¹H-NMR: 7,00 (d, J = 2, 1 H); 6,93 (d, J = 9, 1 H); 6,75 (dd, J₁ = 9, J₂ = 2, 1 H); 5,66 (dd, J₁ = 6, J₂ = 4, CHNO₂); 5,49 (s, OH); 2,70 (t-artiges m, J ? 6, 2 H); 2,6 - 2,3 (m, 1 H); 2,0 - 1,7 (m, 3 H); 1,6 - 1,2 (m, 14 H).

¹³C-NMR (25,2 MHz): 172,8 (s, COOR); 154,9 (s); 140,8 (s); 127,3 (s); 123,3 (d); 117,2 (d); 113,5 (d); 83,6 (d, CHNO₂); 33,1, 31,6, 27,5, 25,9, 25,8 (2 C), 25,6, 24,8, 23,5, 23,2 (9t).

EI-MS: 335 (1, M⁺), 289 (43, [M-NO₂]⁺), 163 (18), 149 (26), 147 (4), 136 (9), 124 (9), 123 (100), 107 (8), 95 (7), 81 (7), 77 (7), 69 (7), 67 (8), 55 (25), 43 (8), 41 (28).

2.1.4. 16-Hydroxy-13-nitro-2-oxatricyclo[12.4.0.0^{4,9}]octadeca-1(14),4(9),5,7,15,17-hexaen-3-on (57d)

Ausgehend von 1,02 g (5,0 mmol) 4-Nitro-1,2-benzocyclohept-1-en-3-on [40], 540 mg (5,0 mmol) 1,4-Benzochinon und 10 mg (0,06 mmol) DBU wurden nach 2.1 965 mg (63%) Rohprodukt erhalten. Die Chromatographie ergab 318 mg (21%) 57d. Die Aufarbeitung erfolgte nicht mit H₂O, sondern durch Zugabe einiger Tropfen HOAc. Das Rohprodukt wurde auch durch "Flash"-Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:1) gereinigt, was zu 630 mg (43%) an etwas verunreinigtem 57d führte. Umkristallisation aus Et₂O ergab 57d als gelbliche Nadeln mit einem Schmp. von 75° (Zers.).

IR (KBr): 3475 (br.), 2960, 2930, 1720s (COOR), 1620w, 1605, 1555s (NO_2), 1500, 1470w, 1455, 1145, 1372, 1300, 1280, 1260, 1250, 1215, 1198, 1172, 1120, 1105, 1082, 1070, 750.

$^1\text{H-NMR}$: 8,00 (dd, $J_1 = 7$, $J_2 = 2$, 1 H); 7,74 (d, $J = 9$, 1 H); 7,6 - 7,2 (m, 3 H); 6,89 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 2$, 1 H); 6,66 (d, $J = 2$, 1 H); 6,28 (dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 3$, CHNO_2); 5,4 (br. s, OH); 3,65 - 3,45 (m, 1 H); 2,9 - 2,7 (m, 1 H); 2,5 - 2,2 (m, 2 H); 2,2 - 2,0 (m, 1 H); 1,6 - 1,4 (m, 1 H).

EF-MS: 267 (34, $[\text{M-NO}_2]^+$), 266 (62), 265 (34), 264 (95), 263 (31), 249 (36), 248 (77), 247 (73), 238 (60), 237 (63), 236 (19), 235 (58), 223 (31), 221 (36), 210 (100), 195 (24), 189 (27), 165 (42), 152 (30), 147 (40), 137 (46), 135 (49), 131 (29), 129 (35), 128 (29), 123 (47), 118 (26), 115 (36), 109 (32), 107 (32), 105 (28), 103 (23), 95 (20), 91 (55), 90 (40), 89 (40), 77 (48), 76 (26), 63 (30), 55 (62), 44 (63), 43 (33), 41 (43).

2.1.5. 12-Hydroxy-2-oxatricyclo[8.8.0.0^{13,18}]octadeca-1(10),11,13(18),14,16-pentaen-3,9-dion (57e)

Eine Lösung von 1,0 g (6,4 mmol) 2-Nitrocycloheptanon (**1b**), 1,0 g (6,4 mmol) 1,4-Naphthochinon und 10 mg (0,06 mmol) DBU in 15 ml THF wurde 18 h bei 20° gerührt und nach Einengen i.V. mit "Flash"-Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:2) vorgereinigt. Kristallisieren dieses Rohproduktes (Et_2O /Hexan) ergab 1,24 g (62%) **57e** als bräunliche Kristalle. Bei 20° erfolgte Zersetzung innert weniger Stunden.

IR (KBr): 3475s (OH), 3070, 2910, 2850, 1695s (COOR), 1670 (s, CO konjugiert), 1610, 1595, 1450, 1430, 1352, 1320, 1305, 1295, 1260, 1245, 1230w, 1180, 1155, 1100, 1075, 1062, 975, 945, 910, 887,

849, 780, 720.

$^1\text{H-NMR}$: 8,15 - 8,00 (m, 2 H); 7,82 - 7,58 (m, 2 H); 7,22 (s, HC(11)); 4,06 (d, $J = 2$, 1 H, mit D_2O austauschbar); 3,20 - 3,00 (m, 1 H); 2,96 - 2,79 (m, 1H); 2,29 - 1,38 (m, 8 H).

EI-MS: 284 (9, M^+), 267 (29, $[\text{M-OH}]^+$), 266 (99, $[\text{M-H}_2\text{O}]^+$), 239 (21), 238 (42), 213 (17), 211 (12), 210 (55), 197 (13), 188 (12), 187 (100), 186 (92), 185 (27), 173 (14), 172 (21), 160 (15), 159 (21), 158 (54), 157 (20), 130 (21), 129 (14), 128 (9), 127 (12), 126 (15), 115 (17), 105 (27), 104 (20), 102 (51), 101 (16), 84 (45), 77 (29), 76 (40), 75 (18), 55 (40), 53 (14), 51 (22), 50 (15), 43 (34), 42 (10), 41 (34).

2.2. Herstellung der (Acetoxybenzo)nitrolactone 59

a) Eine Lsg. von 1,0 mmol (Hydroxybenzo)nitrolacton 57 in 1,0 ml Ac_2O und 0,5 ml Pyridin wurde ca. 5 min auf 60° erwärmt und dann 12 h bei 20° gerührt. Das Gemisch wurde in 10 ml Et_2O (oder EtOAc) aufgenommen, mit 5% HCl -, ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet, i.V. eingengt und chromatographiert (Et_2O /Hexan 1:2).

b) Eine Lsg. von 10 mmol 2-Nitrocycloalkanon und 10 mmol 1,4-Benzochinon in 30 ml abs. THF wurde unter N_2 bei 20° mit 0,06 mmol DBU versetzt. Nach ca. 20 min wurden 3 ml Ac_2O und 1,5 ml Pyridin zugegeben und ca. 5 min auf 60° erwärmt, 12 h bei 20° gerührt, i.V. eingengt und wie unter a aufgearbeitet.

2.2.1. Essigsäure-[9-nitro-3-oxo-2-oxabicyclo[8.4.0]tetradeca-1(10),11,13-trien-12-yl]ester (59a)

Nach Vorschrift a wurden, ausgehend von 200 mg (0,75 mmol) 57a, 188 mg (82%) 59a, und nach b, ausgehend von 1,45 g (9,3 mmol) 2-Nitrocycloheptanon (1b) und 1,01 g (9,3 mmol) 1,4-Benzochinon, 2,39 g (78%) 59a erhalten. Schmp. 112,1 - 113,5° (Et₂O/Hexan), farblose Kristalle.

IR (KBr): 2940, 2870, 1765s (COOR), 1552s (NO₂), 1490, 1450, 1370, 1330, 1175s, 1128s.

¹H-NMR: 7,38 (d, J = 10, 1 H); 7,16 (dd, J₁ = 10, J₂ = 2, 1 H); 7,06 (d, J = 2, 1 H); 6,18 - 6,11 (m, CHNO₂); 2,7 - 2,45 (m, 2 H); 2,28 (s, CH₃); 2,3 - 2,15 (m, 2 H); 2,15 - 1,9 (m, 2 H); 1,8 - 1,5 (m, 3 H); 1,0 - 0,75 (m, 1 H).

¹³C-NMR: 172,0 (s, COOR); 168,7 (s, COOR); 148,6 (s); 145,1 (s); 128,1 (s); 124,7 (d); 122,6 (d); 118,7 (d); 83,4 (d, CHNO₂); 35,5 (t); 33,8 (t); 25,7 (t); 24,9 (t); 22,3 (t); 20,9 (q, CH₃).

EI-MS: 307 (1, M⁺), 261 (24, [M-NO₂]⁺), 210 (28), 201 (22), 191 (11), 173 (6), 165 (53), 149 (9), 147 (8), 145 (7), 135 (10), 131 (6), 124 (9), 123 (100), 107 (7), 91 (11), 81 (21), 79 (6), 77 (10), 67 (9), 65 (6), 55 (34), 43 (94), 41 (20), 39 (10).

Anal. ber. für C₁₅H₁₇NO₆ (307,30): C 58,63, H 5,57, N 4,55; gef.: C 5,82, H 5,82, N 4,49.

2.2.2. Essigsäure-[10-nitro-3-oxo-2-oxabicyclo[9.4.0]pentadeca-1(11),12,14-trien-13-yl]ester (59b)

Nach Vorschrift a wurden, ausgehend von 200 mg (0,71 mmol) 57b, 180 mg (79 %) 59b und nach b, ausgehend von 1,72 g (10 mmol) 2-

Nitrocyclooctanon (1c) und 1,08 g (10 mmol) 1,4-Benzochinon, 2,69 g (84%) 59b erhalten. Schmp. 122,0 - 123,6° (Et₂O/Hexan), farblose Kristalle.

IR: 2940, 1762s (COOR), 1595w, 1555s (NO₂), 1490, 1470w, 1450w, 1370, 1353, 1175s, 1132s, 1075, 1018, 810.

¹H-NMR: 7,32 (d, J = 9, 1 H); 7,13 (dd, J₁ = 9, J₂ = 2, 1 H); 7,00 (d, J = 2, 1 H); 6,06 (dd, J₁ = 9, J₂ = 3, 1 H); 2,9 - 2,55 (m, 4 H); 2,28 (s, CH₃); 2,2 - 1,2 (m, 8 H).

¹³C-NMR: 170,9 (s, COOR); 168,8 (s, COOR); 148,2 (s); 143,8 (s); 130,1 (s); 123,9 (d); 122,4 (d); 118,1 (d); 83,3 (d, CHNO₂); 32,0 (t); 31,9 (t); 23,7 (t); 23,0 (t); 22,9 (t); 21,4 (t); 20,8 (q, CH₃).

EI-MS: 275 (18, [M-NO₂]⁺), 233 (34), 215 (13), 205 (7), 189 (7), 165 (53), 163 (6), 149 (17), 147 (12), 137 (10), 136 (7), 135 (9), 124 (9), 123 (100), 107 (8), 95 (8), 81 (7), 77 (8), 67 (7), 55 (32), 54 (6), 43 (84), 42 (8), 41 (28).

Anal. ber. für C₁₆H₁₉NO₆ (321,33): C 59,81, H 5,96, N 4,36; gef.: C 60,03, H 5,81, N 4,50.

2.2.3. Essigsäure-[14-nitro-3-oxo-3-oxabicyclo[13.4.0]nonadeca-1(15),16,18-trien-17-yl]ester (59c)

Nach Vorschrift a wurden, ausgehend von 2,0 g (5,9 mmol) 57c, 2,05 g (90%) 59c und nach b, ausgehend von 1,13 g (5 mmol) 2-Nitrocyclododecanon (1d) und 0,54 g 1,4-Benzochinon, 1,56 g (83%) 59c erhalten. Schmp. 78,8 - 80,0° (Et₂O/Hexan), farblose Kristalle.

IR: 2940, 2870, 1720s (COOR), 1595, 1558s (NO₂), 1495, 1370, 1180s, 1130s, 1100, 1018, 915.

$^1\text{H-NMR}$: 7,40 - 7,14 (m, 3 H); 5,76 (dd, $J_1 = 7$, $J_2 = 3$, CHNO_2); 2,70 (t-artiges m, $J ? 5$, 2 H); 2,6 - 2,4 (m, 1 H); 2,30 (s, CH_3); 2,1 - 1,65 (m, 4 H); 1,6 - 1,2 (m, 13 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 171,9 (s, COOR); 168,8 (s, COOR); 148,3 (s); 145,8 (s); 127,8 (s); 123,7 (d, 2 C); 120,8 (d); 83,3 (d, CHNO_2); 33,4 (t); 32,1 (t); 27,7 (t); 26,2 (t); 26,1 (t); 26,0 (t); 25,7 (t); 25,1 (t); 23,7 (t); 23,4 (t); 20,9 (q, CH_3).

EI-MS: 331 (13, $[\text{M-NO}_2]^+$), 290 (18), 289 (9), 179 (7), 177 (6), 175 (6), 163 (32), 153 (24), 149 (28), 147 (11), 137 (10), 136 (16), 135 (11), 133 (6), 124 (10), 123 (100), 121 (7), 119 (7), 109 (6), 107 (11), 99 (12), 98 (7), 97 (9), 95 (20), 91 (16), 84 (10), 83 (12), 81 (12), 79 (10), 77 (15), 73 (7), 71 (9), 70 (8), 69 (29), 68 (6), 67 (23), 65 (8), 58 (9), 57 (55), 55 (57), 54 (9), 53 (10), 44 (9), 43 (87), 42 (18), 41 (69).

Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (377,44): C 63,64, H 7,21, N 3,71; gef.: C 63,48, H 7,15, N 3,66.

2.3. Herstellung der (Acetoxybenzo)oxolactone 60

a) Eine Lsg. von 1,0 mmol (Acetoxybenzo)nitrolacton 59 in 1,0 ml Ac_2O und 0,5 ml Pyridin wurde unter N_2 bei 100° (Oelbad) gerührt, dann auf Eis/ H_2O gegossen, mehrmals mit Et_2O extrahiert, die org. Phase mit 5% HCl -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet, i.V. eingeeengt und chromatographiert (Et_2O /Hexan 1:4).

b) Eine Lsg. von 10 mmol 2-Nitrocycloalkanon 1, 10 mmol 1,4-Benzo-chinon und 0,06 mmol DBU in 30 ml abs. THF wurde unter N_2 ca. 20 min bei 20° gerührt. Nach Zugabe von 3 ml Ac_2O und 1,5 ml Pyridin wurde ca. 5 min auf 60° erwärmt und weitere 12 h bei 20° gerührt. Nach Entfernung von THF i.V. und Erwärmen des öligen Rückstandes

auf 100° (Ölbad) unter Rühren, erfolgte die Aufarbeitung gemäss a.

2.3.1. Essigsäure-[3,9-dioxo-2-oxabicyclo[8.4.0]tetradeca-1(10),11,13-trien-12-yl]ester (60a)

Nach Vorschrift a wurden, ausgehend von 200 mg (0,65 mmol) 59a, 77,1 mg (43%) 60a (Reaktionsdauer 30 min) und nach b, ausgehend von 1,57 g (10 mmol) 2-Nitrocycloheptanon (1b) und 1,08 g (10 mmol) 1,4-Benzochinon, 1,16 g (42%) 60a erhalten. Es wurde 30 min auf 100° erwärmt. Schmp. 130,4 - 131,9° (Et₂O/Hexan), farblose Nadeln.

IR: 2950, 1765s (COOR), 1680s (CO-Ar), 1635, 1615, 1585, 1482, 1420, 1372, 1310, 1270, 1235 (br.), 1180s, 1150s, 1060, 1015, 940, 920.

¹H-NMR: (d, J = 2, 1 H); 7,23 (dd, J₁ = 7, J₂ = 2, 1 H); 7,18 (d, J = 9, 1 H); 2,93 (t-artiges m, J = 8, 2 H); 2,7 - 2,6 (m, 2 H); 2,31 (s, CH₃); 2,15 - 1,98 (m, 2 H); 1,8 - 1,6 (m, 4 H).

¹³C-NMR: 197,8 (s, CO); 171,5 (s, COOR); 168,9 (s, COOR); 148,3 (s); 146,7 (s); 130,7 (s); 126,6 (d); 125,5 (d); 123,5 (d); 39,3 (t); 34,3 (t); 26,6 (t); 22,1 (t); 20,8 (q, CH₃); 20,1 (t).

EI-MS: 276 (1,3, M⁺), 234 (13, [M-COCH₂]⁺), 217 (11), 216 (28), 215 (6), 188 (10), 160 (21), 147 (6), 137 (46), 136 (11), 109 (8), 107 (8), 104 (12), 103 (10), 91 (7), 81 (11), 80 (6), 79 (13), 77 (8), 75 (6), 69 (8), 65 (6), 63 (7), 62 (8), 59 (22), 57 (19), 55 (44), 54 (7), 53 (17), 52 (8), 51 (13), 45 (39), 44 (17), 43 (100), 42 (15), 41 (37).

Anal. ber. für C₁₅H₁₆O₅ (276,29): C 65,21, H 5,84; gef.: C 65,27,

H 5,70.

2.3.2. Essigsäure-[3,10-dioxo-2-oxabicyclo[9.4.0]pentadeca-
1(11),12,14-trien-13-yl]ester (60b)

Nach Vorschrift a wurden, ausgehend von 200 mg (0,62 mmol) 59b, 88,1 mg (49%) 60b (Reaktionsdauer 2 h) und nach b, ausgehend von 1,71 g (10 mmol) 2-Nitrocyclooctanon (1c) und 1,08 g (10 mmol) 1,4-Benzochinon, 1,04 g (34%) 60b erhalten. Es wurde 2 h auf 100° erwärmt. Schmp. 101,8 - 104,0° (Et₂O/Hexan), farblose Kristalle.

IR: 2940, 2880, 1765s (COOR), 1690 (CO-Ar), 1615w, 1485, 1418, 1372, 1240 (br.), 1190s, 1160, 1130, 1110, 945.

¹H-NMR: 7,33 (d, J = 2, 1 H); 7,3 - 7,1 (m, 2 H); 2,83 (t-artiges m, J ? 7, 2 H); 2,7 - 2,6 (m, 2 H); 2,29 (s, CH₃); 2,0 - 1,75 (m, 4 H); 1,7 - 1,4 (m, 4 H).

¹³C-NMR: 202,3 (s, CO); 171,8 (s, COOR); 168,8 (s, COOR); 148,1 (s); 145,6 (s); 134,4 (s); 125,5 (d); 124,5 (d); 122,1 (d); 40,7 (t); 34,6 (t); 25,9 (t); 25,4 (t); 23,2 (t); 23,1 (t); 20,8 (q, CH₃).

EI-MS: 248 (16, [M-COCH₂]⁺), 230 (24), 220 (6), 203 (13), 202 (9), 188 (7), 187 (6), 174 (7), 173 (14), 163 (7), 152 (17), 147 (7), 138 (8), 137 (81), 136 (14), 135 (8), 109 (9), 108(9), 107 (7), 91 (28), 83 (6), 81 (12), 80 (6), 79 (12), 69 (11), 67 (8), 65 (6), 57 (10), 56 (7), 55 (47), 54 (6), 53 (17), 52 (7), 51 (8), 44 (7), 43 (100), 42 (13), 41 (53).

Anal. ber. für C₁₆H₁₈O₅ (290,32): C: 66,19, H 6,25; gef.: C 66,07, H 6,32.

2.3.3. Essigsäure-[3,14-dioxo-2-oxabicyclo[13.4.0]nonadeca-1(15),16,18-trien-17-yl]ester (60c)

Nach Vorschrift a wurden, ausgehend von 220 mg (0,58 mmol) 59c, 116 mg (57%) 60c (Reaktionsdauer 3 h) und nach b, ausgehend von 1,13 g (5,0 mmol) 2-Nitrocyclododecanon (1d) und 540 mg (5,0 mmol) 1,4-Benzochinon, 710 mg (41%) 60c erhalten. Es wurde 3 h auf 100° erwärmt. Schmp. 69,1 - 70,9° (Pentan), farblose Kristalle.

IR: 2940, 2860, 1765s (COOR), 1695 (CO-Ar), 1610w, 1590, 1490, 1415, 1370, 1185s, 1125, 1015, 930.

¹H-NMR: 7,42 (d, J = 2, 1 H); 7,25 (dd, J₁ = 9, J₂ = 2, 1 H); 7,21 (d, J = 9, 1 H); 2,89 (t, J = 7, 2 H); 2,69 (t-artiges m, J ? 5, 2 H); 2,31 (s, CH₃); 1,9 - 1,65 (m, 4 H); 1,5 - 1,25 (m, 12 H).

¹³C-NMR: 199,7 (s, CO); 172,1 (s, COOR); 168,8 (s, COOR); 147,8 (s); 145,8 (s); 133,2 (s); 125,4 (d); 124,3 (d); 122,1 (d); 40,8 (t); 32,8 (t); 26,9 (t); 26,7 (t); 25,9 (t); 25,5 (t); 25,3 (t); 25,2 (t); 22,7 (t); 21,4 (t); 20,8 (q, CH₃).

EI-MS: 304 (25, [M-COCH₂]⁺), 268 (9), 189 (10), 188 (15), 187 (8), 179 (6), 176 (9), 174 (6), 165 (20), 163 (9), 152 (44), 147 (9), 138 (6), 137 (73), 136 (11), 135 (8), 134 (7), 123 (6), 110 (7), 109 (7), 98 (6), 84 (6), 83 (8), 81 (13), 79 (7), 73 (8), 69 (21), 67 (13), 60 (12), 57 (14), 56 (8), 55 (61), 53 (10), 43 (100), 42 (18), 41 (66).

Anal. ber. für C₂₀H₂₆O₅ (346,43): C 69,34, H 7,56; gef.: C 69,34, H 7,42.

3. Ringerweiterungen zu (n+5)-gliedrigen Lactonen

3.1. Herstellung der 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocycloalkanone

61

Eine Lsg. von 1,0 mmol 2-Nitrocycloalkanon 1 und 100 mg (1,4 mmol) Vinyloxiran in 20 ml abs. THF wurde mit 20 mg (0,017 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium ($\text{Pd} [\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$) versetzt [36] und 48 h bei 20° unter N_2 gerührt. Nach Abdampfen des THF wurde in ca. 3 ml Et_2O aufgenommen und chromatographiert ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 3:2).

3.1.1. 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocyclohexanon (61a)

Ausgehend von 120 mg (0,84 mmol) 2-Nitrocyclohexanon (1a), 100 mg (1,40 mmol) Vinyloxiran und 20 mg (0,017 mmol) $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ wurden nach 3.1 160 mg (89%) rohes 61a ((E/Z)-Gemisch 9:1) erhalten. Versuche zur chromatographischen Reinigung führten zur Zersetzung. Das Produkt ist nur bei $< 0^\circ$ einige Wochen haltbar.

IR: 3610 und 3440 (br., OH), 2980, 2890, 1732 (CO), 1550 (NO_2), 1435, 980.

$^1\text{H-NMR}$: 5,85 - 5,50 (m, 2 H); 4,15 (d, $J = 7$, 0,2 H); 4,10 (d, $J = 6$, 1,8 H); 3,00 - 2,50 (m, 5 H); 2,20 - 1,60 (m, 6 H, darunter OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Einige Signale erscheinen verdoppelt im Verhältnis 9:1): 200,2 (s, CO); 135,8, 134,0 (2d); 124,5, 123,2 (2d); 96,8 (s, CNO_2); 62,7, 58,0 (2t, CH_2OH); 39,6, 38,2 (2t); 36,2, 36,1 (2t); 26,6, 21,2 (2t).

EI-MS: 167 (2, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 149 (15, $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{H}_2\text{O}]^+$), 137 (11), 135 (32), 123 (15), 121 (12), 119 (8), 111 (11), 107 (11), 105 (11),

97 (10), 95 (19), 94 (6), 93 (25), 92 (7), 91 (25), 83 (13), 81 (22), 80 (10), 79 (47), 77 (19), 73 (8), 71 (10), 70 (11), 69 (31), 68 (10), 67 (61), 57 (21), 55 (47), 54 (10), 53 (22), 43 (31), 42 (13), 41 (100).

3.1.2. 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocycloheptanon (61b)

Ausgehend von 142 mg (0,90 mmol) 2-Nitrocycloheptanon (1b), 100 mg (1,40 mmol) Vinyloxiran und 25 mg (0,02 mmol) $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ wurden nach 3.1 190 mg (93%) 61b als farbloses Oel ((E/Z)-Gemisch 8:2), isoliert.

IR: 3610 und 3440 (OH), 3005, 2940, 2870, 1730 (s, CO), 1550 (NO_2), 1455, 1350 (NO_2), 980.

^1H -NMR: 5,80 - 5,35 (m, 2 H); 4,20 (d, $J = 7$, 0,4 H); 4,11 (d, $J = 5$, 1,6 H); 3,00 (dd-artig, 1 H); 2,85 - 2,35 (m, 4 H); 2,10 - 1,40 (m, 8 H, darunter OH).

^{13}C -NMR (Einige Signale erscheinen verdoppelt im Verhältnis 4:1): 202,26, 202,19 (2s, CO); 135,6, 134,1 (2d); 123,18, 123,09 (2d); 99,25, 99,03 (2s CNO_2); 62,8, 58,1 (2t, CH_2OH); 41,26, 41,19 (2t); 39,6, 34,7 (2t); 33,79, 33,71 (2t); 29,2 (t); 25,3, 24,3 (2t).

CI-MS: 228 ($[\text{M}+1]^+$), 210 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$).

EI-MS: 181 (2, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 151 (8), 149 (36), 137 (9), 135 (10), 133 (6), 125 (7), 121 (7), 119 (9), 109 (8), 107 (14), 105 (9), 97 (10), 95 (18), 93 (25), 91 (30), 83 (15), 81 (50), 79 (41), 77 (18), 70 (9), 69 (33), 68 (10), 67 (73), 65 (10), 57 (19), 56 (6), 55 (81), 53 (24), 43 (30), 42 (12), 41 (100).

3.1.3. 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocyclooctanon (61c)

Aus 450 mg (2,6 mmol) 2-Nitrocyclooctanon (1c), 250 mg (3,5 mmol) Vinyloxiran und 25 mg (0,02 mmol) $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ wurden gemäss 3.1 460 mg (73%) 61c als farbloses Oel ((E/Z)-Gemisch 8:2) neben 102 mg (23%) 2-Nitrocyclooctanon erhalten.

IR: 3610, 3430 (br.), 2940, 2875, 1727s, 1548s, 1470, 1450, 1190, 980.

^1H -NMR: 5,91 - 5,31 (m, 2 H); 4,16 (d, $J = 7$, 0,4 H); 4,09 (d, $J = 7$, 1,6 H); 3,18 - 2,95 (dd-artig, 1 H); 2,80 - 2,18 (m, 5 H, darunter OH); 2,02 - 1,30 (m, 9 H).

^{13}C -NMR (Einige Signale erscheinen verdoppelt im Verhältnis 4:1): 204,7 (s, CO); 125,2, 134,1 (2d); 123,5, 123,4 (2d); 98,7, 98,5 (2s, CNO_2); 62,8, 58,1 (2t, CH_2OH); 38,0, 36,6 (2t); 31,1, 30,7 (2t); 28,2, 25,5, 24,2, 22,1 (4t).

EI-MS: 195 (3, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 177 (12, $[\text{M}-\text{NO}_2-\text{H}_2\text{O}]^+$), 163 (19), 151 (8), 111 (7), 109 (7), 107 (13), 105 (8), 97 (8), 95 (27), 93 (22), 91 (19), 83 (28), 82 (7), 81 (49), 80 (8), 79 (36), 77 (15), 71 (7), 70 (9), 69 (33), 68 (10), 67 (75), 65 (8), 57 (17), 55 (77), 54 (9), 53 (20), 43 (26), 42 (12), 41 (100).

3.1.4. 2-(4-Hydroxy-2-butenyl)-2-nitrocyclododecanon (4d)

Ausgehend von 204 mg (0,90 mmol) 2-Nitrocyclododecanon (1d), 100 mg (1,40 mmol) Vinyloxiran und 20 mg (0,017 mmol) $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ wurden nach 3.1 231 mg (86%) 61d als farbloses Oel ((E/Z)-Gemisch > 9:1) erhalten.

IR: 3618, 3440, 2970, 2880, 1730s, 1548s, 1472, 1370, 1355, 980.

$^1\text{H-NMR}$: 5,75 (dt, $J_1 = 16$, $J_2 = 5$, $\text{H-C}(3')$); 5,50 (dt, $J_1 = 16$, $J_2 = 7$, $\text{H-C}(2')$); 4,09 (d, $J = 5$, CH_2O); 3,00 - 2,75 (m, 3 H); 2,45 - 2,00 (m, 4 H); 1,60 (s, OH); 1,50 - 1,00 (m, 15 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 201,1 (s, CO); 135,6 (d); 122,4 (d); 100,9 (s, CNO_2); 62,8 (t, CH_2OH); 35,4, 32,3, 29,3, 26,5, 26,2, 23,3, 22,5, 22,0, 21,8, 21,3, 18,0 (11t).

CI-MS: 298 ($[\text{M}+1]^+$), 280 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$), 252 ($[\text{M}+1-\text{NO}_2]^+$).

3.2. Herstellung der 2-(4-Hydroxybutyl)-2-nitrocycloalkanone 62

3.2.1. 2-(4-Hydroxybutyl-2-nitrocycloheptanon (62b) und 4-(1-Nitro-2-oxocycloheptyl)butanal (64b)

Eine Lsg. von 200 mg (0,88 mmol) 61b in 50 ml EtOH wurde mit 5 mg 5% Rh/C-Katalysator 18 h bei 20° unter H₂ (1 atm) gerührt.

Filtrieren über Celite, Abdampfen des EtOH und Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:1) ergaben 22 mg (11%) 64b und 161 mg (80%) 62b.

62b: Schmp. 68,1 - 69,8° (Et₂O/Hexan).

IR: 3610, 3450, 2950, 2880, 1730s, 1550s, 1458, 1350, 1065.

¹H-NMR: 3,66 (t, J = 6, 2 H); 2,80 - 2,18 (m, 4 H); 2,05 - 1,20 (m, 13 H, darunter OH).

¹³C-NMR: 202,7 (s, CO); 99,9 (s, CNO₂); 61,6 (t, CH₂OH); 40,8, 37,2, 33,6, 32,0, 29,2, 25,5, 24,5, 24,4 (8t).

CI-MS: 230 ([M+1]⁺), 212 ([M+1-H₂O]⁺).

64b: farbloses Oel.

IR: 2950, 2740 (w, CHO), 1730s, 1550s, 1458, 1350.

¹H-NMR (60 MHz): 9,70 (s, CHO); 2,85 - 2,30 (m, 4 H); 2,30 - 1,35 (m, 12 H).

¹³C-NMR: 202,1 (s, CO); 200,8 (d, CHO); 99,6 (s, CNO₂); 42,7, 40,6, 35,3, 33,5, 29,1, 25,4, 24,3, 15,8 (8t).

CI-MS: 228 ([M+1]⁺), 210 ([M+1-H₂O]⁺).

3.2.2. 2-(4-Hydroxybutyl)-2-nitrocyclooctanon (62c)

Eine Lsg. von 400 mg (1,66 mmol) 61c in 100 ml AcOEt wurde mit 10 mg 5% Pd/C-Katalysator 18 h unter H_2 (1 atm) bei 20° gerührt. Filtrieren über Celite, Eindampfen und Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1) ergab 277 mg (69%) 62c als farbloses Oel.

IR: 3620, 3440 (br.), 2940, 2870, 1725, 1545, 1470, 1450, 1345, 1068.

1H -NMR: 3,65 (t, $J = 6$, 2 H); 2,81 - 2,60 (m, 2 H); 2,50 - 2,20 (m, 3 H); 2,10 - 0,95 (m, 14 H, darunter OH).

^{13}C -NMR: 205,0 (s, CO); 98,7 (s, CNO_2); 62,1 (t, CH_2OH); 37,9, 33,3, 32,1, 30,9, 28,3, 25,5, 24,2, 22,3, 19,8 (9t).

CI-MS: 244 ($[M+1]^+$), 197 ($[M-NO_2]^+$).

3.2.3. 2-(4-Hydroxybutyl)-2-nitrocyclododecanon (62d)

Eine Lsg. von 400 mg (1,35 mmol) 61d in 50 ml EtOH wurde mit 15 mg 5% Rh/C-Katalysator unter H_2 (1 atm) 18 h bei 20° gerührt. Filtrieren über Celite, Eindampfen und Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:1) ergab 288 mg (72%) 5d. Schmp. 68,0 - 69,1° (Et_2O /Hexan).

IR: 3420 (br.), 2940, 2880, 1730s, 1543s, 1470, 1448, 910.

1H -NMR: 3,65 (t, $J = 5$, 2 H); 2,93 - 2,70 (m, 1 H); 2,42 - 2,00 (m, 5 H); 2,00 - 0,85 (m, 21 H, darunter OH).

^{13}C -NMR: 201,5 (s, CO); 101,1 (s, CNO_2); 62,1 (t, CH_2O); 32,24, 32,18, 32,10, 29,2, 26,3, 26,2, 23,2, 22,5, 21,9, 21,8, 21,2, 19,1, 19,0 (13t).

CI-MS: 269 ($[M+1-HNO]^+$), 253 ($[M+1-HNO_2]^+$).

EI-MS: 269 (1, $[M-NO]^+$), 253 (1, $[M-NO_2]^+$), 251 (1, $[M-NO-H_2O]^+$), 123 (7), 121 (6), 113 (13), 111 (12), 110 (14), 109 (11), 98 (17), 97 (26), 96 (9), 95 (21), 93 (9), 85 (14), 83 (26), 81 (32), 79 (13), 73 (9), 71 (42), 69 (43), 67 (39), 58 (7), 57 (31), 56 (13), 55 (93), 54 (13), 53 (14), 44 (13), 43 (49), 42 (15), 41 (100).

3.3. Reduktionen von 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butansäuremethylestern (63) mit $(i-Bu)_2AlH$

Zu einer Lsg. von 5,0 mmol 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butansäuremethylester 63 [37] in 100 ml abs. Toluol wurde bei -78° unter N_2 eine 20% (ca. 1 M) $(i-Bu)_2AlH$ -Lsg. in Hexan solange zugegeben, bis kein Ausgangsmaterial mehr im DC nachweisbar war. Es entstand eine hellgelbe Lsg. Nach weiteren 20 min Rühren bei -78° wurden 200 ml ges. Seignette-Salz-Lsg. zugegeben und ca. 10 min kräftig geschüttelt, anschliessend mit 3 mal 100 ml Et_2O extrahiert, eingeeengt und der Rückstand chromatographiert.

3.3.1. 4-(1-Nitro-2-hydroxycyclohexyl)butanal (66) und 1-(4-Hydroxybutyl)-2-nitrocyclohexan-1-ol (67)

Ausgehend von 522 mg (2,1 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)butansäuremethylester (63a) wurden nach 3.3 360 mg (78%) 66 und 51,2 mg (11%) 67 als farblose Oele (Chromatographie $Et_2O/Hexan$ 1:1) isoliert. DC in verschiedenen Zeitabschnitten während der $(i-Bu)_2AlH$ -Zugabe zeigten zunächst die Bildung von 66 und, nachdem ca. 50% 63a verbraucht war, die Bildung von 67 an. Der Aldehyd 64a wurde nicht gebildet. Nach Zugabe von 5,0 mmol $(i-Bu)_2AlH$ wurde die Reaktion abgebrochen.

66: farbloses Oel, Diastereoisomerengemisch ca. 10:1.

IR: 3560 und 3430 (OH), 2945, 2870, 2830, 2735w und 1727 (s, CHO),

1535 (NO_2), 1450, 1355 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$: 9,70 (s, CHO); 4,3 - 3,7 (m, CH-O); 3,2 - 2,8 (br., OH); 2,75 - 1,30 (m, 14 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Diastereoisomerengemisch, einige Signale erscheinen verdoppelt): 201,8, 201,3 (2d, CHO); 94,9, 94,4 (2s, CNO_2); 72,0, 71,5 (2d, CHOH); 43,0, 23,8, 30,4, 28,6, 21,6, 20,6, 15,8 (7t).

EI-MS: 168 (2, $[\text{M-HNO}_2]^+$), 140 (7), 138 (9), 133 (21), 123 (10), 121 (20), 111 (13), 109 (7), 107 (17), 105 (16), 99 (12), 98 (11), 97 (17), 96 (7), 95 (33), 93 (24), 91 (40), 85 (12), 83 (54), 80 (12), 79 (54), 77 (11), 71 (18), 70 (12), 69 (31), 68 (10), 67 (86), 57 (56), 55 (98), 53 (19), 44 (7), 43 (45), 42 (11), 41 (100).

67: farbloses Oel, Diastereoisomerengemisch ca. 5:1.

IR: 3560, 3430, 2940, 2830, 1535s, 1450, 1370, 1122, 1070.

$^1\text{H-NMR}$: 4,05 - 3,92 (m, CH-O); 3,80 - 3,48 (m, CH_2O); 3,20 - 2,70 (br., 2 OH); 2,45 - 2,30 (m, 1 H); 2,15 - 1,15 (m, 13 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Einige Signale erscheinen verdoppelt): 94,7 (s, CNO_2); 72,0, 58,7 (2d, CHOH); 62,0, 61,5 (2t, CH_2OH); 35,5, 32,1, 30,5, 28,7, 21,8, 20,7, 19,6 (7t).

EI-MS: 170 (5, $[\text{M-HNO}_2]^+$), 169 (24, $[\text{M-NO-H}_2\text{O}]^+$), 153 (27, $[\text{M-NO}_2\text{-H}_2\text{O}]^+$), 151 (13), 135 (15), 133 (7), 116 (98), 111 (18), 109 (12), 107 (14), 105 (7), 97 (28), 95 (23), 93 (23), 91 (22), 85 (18), 83 (22), 82 (8), 81 (64), 80 (9), 79 (37), 77 (11), 71 (38), 70 (14), 69 (75), 68 (11), 67 (100), 65 (6), 57 (33), 55 (76), 53 (10), 43 (26), 41 (63).

3.3.2. 4-(1-Nitro-2-oxocycloheptyl)butanal (64b) und 4-(1-Nitro-2-hydroxycycloheptyl)butanal (68)

Die $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ -Reduktion gemäss Vorschrift 3.3 von 1,0 g (3,9 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocycloheptyl)butansäuremethylester (63b) ergab nach Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:2) 258 mg (29%) 64b und 370 mg (42%) 68. DC während der $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ -Zugabe zeigten, dass 64b und 68 etwa im Verhältniss 1:1 gebildet werden. Nach dem Verbrauch von ca. 50% 63b verschob sich das Verhältnis zugunsten von 68. Nach Zugabe von 6,0 mmol $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ wurde die Reaktion abgebrochen.

Daten von 64b: s. 3.2.1

68: farbloses Oel, Diastereoisomerengemisch 7:2.

IR: 3820, 3580, 2940, 2865, 2830, 2730w, 1725s, 1530s, 1452, 1358, 1092.

¹H-NMR: 9,71 (t, J = 2, CHO); 4,60 - 4,50 (m, 0,7 H); 4,22 - 4,12 (m, 0,3 H); 2,9 - 2,7 (br., OH); 2,70 - 2,40 (m, 3 H); 2,35 - 1,12 (m, 13 H).

¹³C-NMR (einige Signale erscheinen verdoppelt): 202,5, 202,4 (2d, CHO); 100,4 (s, CNO₂); 78,2, 77,9 (2d, CHOH); 43,5, 33,0, 31,9, 31,7, 28,8, 23,5, 21,6, 19,3 (8t).

CI-MS: 230 ([M+1]⁺), 212 ([M+1-H₂O]⁺).

3.3.4. 4-(Nitro-2-oxocyclooctyl)butanal (64c)

Behandlung von 1,35 g (5,0 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocyclooctyl)butansäuremethylester (63c) mit 6,0 mmol (i-Bu)₂AlH ergab gemäss 3.3 nach Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:3) 980 mg (82%) 64c als farbloses Öl.

IR: 2930, 2862, 2830, 2730w, 1720s, 1540s, 1448, 1342, 1030.

¹H-NMR: 9,76 (t, J = 1, CHO); 2,82 - 2,60 (m, 2 H); 2,60 - 2,18 (m, 5 H); 2,05 - 0,95 (m, 11 H).

¹³C-NMR: 204,5 (s, CO); 200,9 (d, CHO); 98,2 (s, CNO₂); 42,8, 37,4, 32,4, 30,3, 28,2, 25,1, 23,9, 22,1, 15,9 (9t).

CI-MS: 242 ([M+1]⁺), 195 ([M-NO₂]⁺).

3.3.5. 4-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)butanal (64d)

Ausgehend von 2,90 g (8,8 mmol) 4-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)butansäuremethylester (63d) und 15 mmol (i-Bu)₂AlH wurden gemäss 3.3 nach Chromatographie (Et₂O/Hexan 1:2) 2,10 g (80%) 64d als farblose Kristalle gewonnen. Schmp. 60,6 - 61,9° (MeOH).

IR: 3030, 2940, 2880, 2860, 2740w, 1730s, 1545s, 1470, 1450, 1415, 1370, 1350, 1135.

¹H-NMR: 10,00 (s, CHO); 2,95 - 2,75 (m, 1 H); 2,60 - 2,00 (m, 8 H); 1,80 - 0,80 (m, 17 H).

¹³C-NMR: 200,9 (s, CO); 200,6 (d, CHO); 100,6 (s, CNO₂); 42,7, 31,4, 28,8, 26,0, 25,9, 22,9, 22,3, 21,6, 21,4, 21,0, 18,7, 15,1 (13t).

CI-MS: 298 ([M+1]⁺).

EI-MS: 251 (6, $[M-NO_2]^+$), 238 (23), 212 (14), 211 (100), 165 (26), 164 (52), 137 (50), 136 (25), 122 (17), 121 (14), 113 (15), 111 (15), 109 (26), 107 (17), 95 (33), 93 (27), 91 (21), 83 (20), 81 (55), 79 (43), 77 (19), 70 (27), 69 (35), 67 (62), 57 (33), 55 (48).

Anal. ber. für $C_{16}H_{27}NO_4$ (297,40): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,88, H 8,89, N 4,50.

3.4. Reduktion der 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butanale 64 mit $NaBH_4$

Zu einer Lsg. von 10,0 mmol 4-(1-Nitro-2-oxocycloalkyl)butanal (64) in 50 ml MeOH wurden bei 0° insgesamt 5,0 mmol $NaBH_4$ portionsweise zugegeben. Nach Einengen auf ca. 5 ml wurde mit 200 ml 0,5% wässr. HCl versetzt, mit 3mal 50 ml Et_2O extrahiert, eingedampft und der Rückstand über eine kurze Säule filtriert (Et_2O /Hexan 1:1).

62b: Aus 55 mg (0,23 mmol) 64b und 5 mg (0,13 mmol) $NaBH_4$ wurden 48 mg (87%) 62b erhalten, vgl. 3.2.1.

62c: Aus 480 mg (1,9 mmol) 64c und 38 mg (1,0 mmol) $NaBH_4$ wurden 459 mg (95%) 62c erhalten, vgl. 3.2.2.

62d: Aus 600 mg (2,0 mmol) 64d und 38 mg (1,0 mmol) $NaBH_4$ wurden 562 mg (93%) 62d erhalten, vgl. 3.2.3.

3.5. Herstellung der 2-(4-Hydroxypentyl)-2-nitrocycloalkanone (65)

Zu einer auf 0° gekühlten Lsg. von 0,44 ml (1,5 mmol) Tetraisopropoxyorthotitanat $[Ti(i-PrO)_4]$ in 10 ml abs. THF wurden unter N_2 0,165 ml (1,5 mmol) $TiCl_4$ zugetropft [29, 30, 40]. Nach 20 min Rühren bei 20° entstand eine hellgelbe Lsg. Nach Abkühlen auf

-70⁰, Zugabe von 2,65 ml (6,5 mmol) 5% LiMe-Lsg. in Et₂O und Erwärmen auf -20⁰ wurden 2,0 mmol Aldehyd 64 in 15 ml abs. THF während 20 min zugetropft. Es wurde 15 min ohne Kühlung gerührt, wobei sich die Lsg. auf -10⁰ erwärmte. Zugabe von 200 ml 0,5% HCl-Lsg., 10 min Schütteln, Extraktion mit 3mal 50 ml Et₂O, Eindampfen und Filtrieren über eine kurze Säule (Et₂O/Hexan 1:1) ergab die Alkohole 65.

3.5.1. 2-(4-Hydroxypentyl)-2-nitrocycloheptanon (65b)

Methylierung nach Vorschrift 3.5 von 55 mg (0,23 mmol) 64b mit 0,3 mmol (CH₃)₂Ti(i-PrO)₂ ergab 51 mg (86%) 65b als farbloses Oel (Diastereoisomerengemisch 1:1).

IR: 3580, 3400 (br.), 2940, 2830, 1730s, 1545s, 1450, 1348, 1150.

¹H-NMR: 4,10 - 3,60 (m, 1 H); 3,10 - 2,60 (m, 3 H); 2,60 - 1,15 (m, 14 H); 1,25 (d, J = 6, 3 H).

CI-MS: 244 ([M+1]⁺), 226 ([M+1-H₂O]⁺).

3.5.2. 2-(4-Hydroxypentyl)-2-nitrocyclooctanon (65c)

Ausgehend von 480 mg (1,9 mmol) 64c und 3,0 mmol (CH₃)₂Ti(i-PrO)₂ wurden nach 3.5 473 mg (92%) 65c als farbloses Oel (Diastereoisomerengemisch 1:1) erhalten.

IR: 3600, 3430 (br.), 2940, 2865, 1723s, 1540s, 1460, 1450, 1395, 1120, 1080.

¹H-NMR: 3,90 - 3,70 (m, CH-O); 2,81 - 2,60 (m, 2 H); 2,55 - 2,20 (m, 3 H); 2,02 - 1,00 (m, 14 H, darunter OH); 1,18 (d, J = 6, 3 H).

¹³C-NMR (Einige Signale sind verdoppelt): 205,03, 204,90 (2s, CO);

98,59, 98,56 (2s, CNO₂); 67,05, 67,94 (2d, CHOH); 38,5, 38,4 (2t); 37,6, 33,2, 30,6, 28,2, 25,3, 24,1 (6t); 23,25, 23,16 (2q, CH₃); 22,2 (t); 19,65, 19,43 (2t).

CI-MS: 258 ([M+1]⁺), 240 ([M+1-H₂O]⁺).

3.5.3. 2-(4-Hydroxypentyl)-2-nitrocyclododecanon (65d)

Umsetzung von 600 mg (2,0 mmol) 64d mit 3 mmol (CH₃)₂Ti(i-PrO)₂ nach 3.5 ergab 597 mg (94%) 65d. Farblose Kristalle, Schmp. 80,1 - 81,5° (Et₂O/Hexan), Diastereoisomerengemisch 1:1.

IR: 3580 und 3460 (br.), 2940, 2865, 1730s, 1540s, 1460, 1440, 1365, 1348, 1135.

¹H-NMR: 3,86 - 3,70 (m, 1 H); 3,06 - 2,71 (m, 1 H); 2,42 - 2,00 (m, 3 H); 1,91 - 1,00 (m, 23 H, darunter OH); 1,18 (d, J = 6, CH₃).

¹³C-NMR (Einige Signale erscheinen verdoppelt): 201,4 (s, CO); 101,2 (s, CNO₂); 67,4, 67,1 (2d, CHO); 38,6, 38,4 (2t); 32,4, 32,3 (2t); 32,2, 29,2, 26,3, 26,2 (4t); 23,5, 23,4 (2q, CH₃); 23,2, 22,5, 21,8, 21,7, 21,2 (5t); 18,2, 18,8 (2t); 19,0 (t).

CI-MS: 314 ([M+1]⁺), 296 ([M+1-NO₂-H₂O]⁺).

Anal. ber. für C₁₇H₃₁NO₄ (313,44): C 65,14, H 9,97, N 4,47; gef.: C 65,18, H 9,80, N 4,29.

3.6. Umlagerung der 2-(4-Hydroxyalkyl)-2-nitrocycloalkanone zu den Lactonen 69 und 70

a) Eine Lsg. von 1,0 mmol des Alkohols 62 oder 65 und 40 mg (1,0 mmol) KH in 50 ml abs. DME wurde 18 h unter Rückfluss und N₂ gerührt, dann auf 0° gekühlt und auf 50 ml Eis/H₂O gegossen. Die

Aufarbeitung erfolgte durch Neutralisieren mit 1 N wässr. HCl, Extraktion mit 3mal 30 ml Et₂O, Eindampfen und Chromatographie des Rückstandes.

b) Eine Lsg. von 1,0 mmol des Alkohols 62 oder 65 und 264 mg (1,0 mmol) [18]Krone-6 in 50 ml abs. DME wurde unter N₂ mit 40 mg (1,0 mmol) KH versetzt, 2 - 4 h unter Rückfluss gerührt und wie unter a beschrieben aufgearbeitet.

3.6.1. 7-Nitro-11-undecanolid (69b)

Reaktion von 200 mg (0,88 mmol) 62b mit 34 mg (0,88 mmol) KH ergab nach a 73 mg (37%) 69b als farbloses Öl; ca. 5% 62b wurden zurückisoliert. Versuche nach b mit 0,1, 0,5 bzw. 1 equ. [18]Krone-6 führte zu keiner Ausbeuteverbesserung. Es konnte kein 70b nachgewiesen werden.

IR: 2940, 2875, 1730 (s, COOR), 1555 (s, NO₂), 1452, 1380 (NO₂), 1240 (br., COOR), 1152.

¹H-NMR (400 MHz): 4,62 (m, 2 H, CHNO₂, 1 H von CH₂O, Entkopplungsexperiment); 3,82 (m, 1 H von CH₂O); 2,47 (m, 1 H); 2,33 (m, 1 H); 2,20 - 1,18 (m, 14 H).

¹³C-NMR: 173,0 (s, COOR); 84,5 (d, CHNO₂); 63,6 (t, CH₂O); 29,8 (2 C), 25,6, 24,6, 22,9, 22,2, 22,1 (6t).

CI-MS: 230 ([M+1]⁺), 183 ([M-NO₂]⁺).

3.6.2. 8-Nitro-12-dodecanolid (69c) und 8-Oxo-12-dodecanolid (70c)

Aus 250 mg (1,0 mmol) 62c und 40 mg (1,0 mmol) KH wurden nach a 13 mg (5%) 69c, 45 mg (21%) 70c und 98 mg (39%) 62c (langsamst wandernd; Chromatographie, Et₂O/Hexan 1:2) gewonnen. Nach b

ergaben sich 47 mg (19%) 69c und 167 mg (67%) 62c (2 h Rückfluss).

69c: Schmp. 34,5 - 36,1° (Et₂O/Hexan).

IR: 2935, 2860, 1730s, 1548s, 1450, 1230 (br.).

¹H-NMR: 4,53 (qui., J = 6, CHNO₂); 4,30 - 4,10 (m, CH₂O); 2,48 - 2,22 (m, 4 H); 2,08 - 1,20 (m, 14 H).

¹³C-NMR: 173,4 (s, COOR); 85,0 (d, CHNO₂); 63,8 (t, CH₂O); 23,0, 31,2, 29,8, 26,7, 25,9, 25,3, 23,9, 22,1, 21,4 (9t).

CI-MS: 244 ([M+1]⁺), 226 ([M+1-H₂O]⁺).

Anal. ber. für C₁₂H₂₁NO₄ (243,30): C 59,24, H 8,69, N 5,76; gef.: C 59,28, H 8,50, N 5,53.

70c: farbloses Oel.

IR: 2940, 2842, 1730 - 1710s, 1450, 1235 (br.).

¹H-NMR: 4,17 (t-artig, J = 5, 2 H); 2,55 - 2,31 (m, 6 H); 1,90 - 1,60 (m, 8 H); 1,48 - 1,21 (m, 4 H).

EI-MS: 212 (13, M⁺), 194 (9, [M-H₂O]⁺), 157 (13), 139 (8), 112 (16), 111 (19), 101 (53), 99 (12), 98 (100), 97 (19), 84 (20), 83 (36), 70 (9), 69 (24), 68 (32), 57 (12), 56 (16), 55 (45), 43 (32), 42 (12), 41 (29).

3.6.3. 12-Nitro-16-hexadecanolid (69d) und 12-Oxo-16-hexadecanolid (70d)

Nach a reagierten 1,00 g (3,3 mmol) 62d und 134 mg (3,3 mmol) KH zu 87 mg (9%) 69d und 280 mg (28%) 70d (194 mg (19%) 62d blieben zurück), nach b (3 h, Rückfluss) zu 235 mg (23%) 69d und 22 mg (2%) 70d (380 mg (38%) 62d blieben zurück; langsamst wandernd,

Chromatographie Et₂O/Hexan 1:1;). Wurde 62d nach b nur 30 min behandelt, fielen 9% 69d und 86% 62d an.

69d: farbloses Oel.

IR: 2930, 2860, 1725s, 1548s, 1460, 1360, 1250 (br.).

¹H-NMR: 4,46 (qui., J = 7, CHNO₂); 4,14 (t, J = 6, CH₂O); 2,34 (t, J = 6, 2 H); 2,05 - 1,20 (m, 24 H).

¹³C-NMR: 173,6 (s, COOR); 87,1 (d, CHNO₂); 63,5 (t, CH₂O); 34,3, 32,1, 31,3, 28,0, 27,9, 28,5, 27,4, 26,8, 26,5, 26,4, 24,7, 23,4, 22,4 (13t).

CI-MS: 300 ([M+1]⁺), 269 ([M-NO]⁺).

70d: farbloses Oel.

IR: 2940, 2860, 1725s, 1460, 1240 (br.).

¹H-NMR: 4,11 (t, J = 6, 2 H); 2,50 - 2,26 (m, 6 H); 2,20 - 1,95 (m, 3 H); 1,90 - 1,19 (m, 17 H).

EI-MS: 268 (2, M⁺), 250 ([M-H₂O]⁺), 153 (6), 149 (7), 135 (10), 125 (12), 115 (6), 112 (8), 111 (51), 101 (39), 99 (58), 97 (28), 96 (9), 95 (13), 94 (10), 93 (10), 80 (7), 79 (20), 71 (10), 70 (11), 69 (39), 68 (11), 67 (22), 58 (12), 57 (15), 56 (20), 55 (100), 54 (8), 53 (6), 43 (40), 42 (18), 41 (68).

3.6.4. 8-Nitro-12-tridecanolid (69e) und 8-Oxo-12-tridecanolid (70e)

Die Umsetzung von 300 mg (1,16 mmol) 65c und 47 mg (1,16 mmol) KH ergab nach a nur 70e (46 mg 18%) neben 122 mg (41%) 65c. Nach b (4 h Rückfluss) wurden 62 mg (20%) 69e, 58 mg (22%) 70e und 91 mg

(30 %) 65c (langsamst wandernd; Chromatographie, Et₂O/Hexan 1:4) erhalten.

69e: farbloses Oel, Diastereoisomerengemisch 4:3.

IR: 2935, 2860, 1730s, 1545s, 1450, 1365, 1225 (br.), 1130, 1075.

¹H-NMR: 5,15 - 4,90 (m, CH-O); 4,58 - 4,40 (m, CHNO₂); 2,57 - 2,21 (m, 2 H); 2,10 - 1,20 (m, 16 H); 1,22 (d, CH₃).

¹³C-NMR (Signale teilweise verdoppelt): 173,2, 173,1 (2s, COOR); 85,5, 84,5 (2d, CHNO₂); 70,4 (d, CH-O); 35,0, 34,6, 34,2, 33,9, 31,7, 30,6, 29,3 (7t), 26,0 (2t), 25,3, 24,9, 24,1, 24,0, 22,7 (5t); 20,8 (q, CH₃); 20,6, 20,4, 20,0 (3t), 19,7 (q, CH₃).

CI-MS: 258 ([M+1]⁺), 240 ([M+1-H₂O]⁺), 194 ([M+1-NO₂-H₂O]⁺).

EI-MS: 209 (1, [M-NO-H₂O]⁺), 193 (5, [M-NO₂-H₂O]⁺), 149(6), 139 (11), 121 (6), 111 (12), 109 (13), 107 (10), 97 (27), 96 (13), 95 (37), 93 (16), 91 (9), 85 (15), 83 (31), 82 (11), 81 (50), 79 (18), 71 (28), 70 (8), 69 (76), 68 (14), 67 (63), 57 (16), 56 (9), 55 (100), 54 (12), 53 (15), 45 (45), 43 (61), 42 (23), 41 (87).

70e: farbloses Oel.

IR: 2935, 2860, 1730s, 1710s, 1445, 1355, 1235 (br.), 1130.

¹H-NMR: 5,12 - 4,92 (m, CH-O); 2,65 - 2,15 (m, 6 H); 1,95 - 1,45 (m, 8 H); 1,39 - 1,17 (m, 4 H); 1,21 (d, CH₃).

¹³C-NMR: 211,8 (s, CO); 173,2 (s, COOR); 69,8 (d, CH-O); 42,1, 39,0, 33,9, 33,8, 26,7, 27,5, 24,3, 23,3 (8t); 20,1 (q, CH₃); 19,9 (t).

EI-MS: 226 (7, M⁺), 208 (12, [M-H₂O]⁺), 165 (6), 157 (24), 139

(11), 138 (8), 126 (6), 125 (15), 115 (52), 113 (13), 112 (74), 111 (26), 98 (11), 97 (53), 96 (9), 95 (13), 94 (16), 85 (7), 84 (26), 83 (45), 81 (11), 79 (7), 73 (8), 71 (15), 70 (20), 69 (53), 68 (39), 67 (14), 58 (27), 57 (11), 55 (100), 53 (8), 45 (22), 43 (96), 42 (37), 41 (75).

3.6.5. 12-Nitro-16-heptadecanolid (69f)

Bei der Umsetzung von 200 mg (0,63 mmol) 65d mit 26 mg (0,63 mmol) KH wurden nach a nur 17 mg (9%) 69f als farbloses Oel gebildet und 78 mg (39%) 65d zurückisoliert. Nach b waren es 14 mg (7%) 69f und 66 mg (33%) 65d (4 h Rückfluss).

IR: 2935, 2860, 1725s, 1550s, 1460, 1370, 1290 (br.), 1180, 1135.

$^1\text{H-NMR}$: 5,02 - 4,93 (m, CH-O); 4,48 - 4,37 (m, CHNO_2); 2,35 - 1,00 (m, 26 H); 1,22 (d, CH_3).

CI-MS: 314 ($[\text{M}+1]^+$), 250 ($[\text{M}+1-\text{NO}_2-\text{H}_2\text{O}]^+$).

3.7. Herstellung von 7-Oxo-11-undecanolid (13b) aus 69b

Zu 14 mg (0,31 mmol) NaH (als 60% Dispersion in Oel, kurz vor dem Versuch nochmals mit abs. Pentan gewaschen) wurden 2,6 ml t-BuOH unter N_2 getropft. Nachdem die H_2 -Bildung beendet war, wurden 60 mg (0,26 mmol) 69b in 5 ml t-BuOH zugegeben und darauf 20 min bei 20° gerührt. Nach Zugabe von eiskaltem Pentan (60 ml) und einer eiskalten Lsg. von 41 mg (0,26 mmol) KMnO_4 in 10 ml H_2O [41] wurde 10 min heftig geschüttelt und dann mit 2 N wässr. H_2SO_4 leicht angesäuert. Die Pentan-Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase mit 3mal 20 ml Et_2O extrahiert. Eindampfen der vereinigten org. Phasen und Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:4) ergab 31 mg (60%) 70b als farblose Kristalle. Schmp. $42,5 - 43,8^\circ$ (Et_2O /Hexan).

IR: 2940, 2875, 1725s, 1710s, 1460, 1435, 1225 (br.), 1667.

$^1\text{H-NMR}$: 4,18 (t-artig, CH_2O); 2,65 (t-artig, 2 H); 2,48 (t-artig, 2 H); 2,36 (t-artig, 2 H); 1,97 - 1,08 (m, 10 H).

EI-MS: 198 (9, M^{+}), 125 (8), 111 (6), 101 (47), 99 (12), 98 (100), 97 (13), 83 (36), 80 (10), 71 (6), 70 (21), 69 (27), 57 (6), 56 (13), 55 (77), 48 (6), 43 (30), 42 (23), 41 (32).

Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198,26): C 66,64, H 9,15; gef.: C 66,18, H 8,87.

3.8. 12-Tridecanolid (72)

Eine Lsg. von 600 mg (2,7 mmol) 70e und 560 mg (3,0 mmol) Tosylhydrazin in 20 ml MeOH wurde 40 min unter Rückfluss (Luftausschluss) gerührt. MeOH wurde abgedampft, der Rückstand i.HV. 1 h getrocknet, in 30 ml CHCl_3 gelöst und mit 1,98 g (3,3 mmol) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{CuBH}_4$ [42] versetzt. Nach 4 h Rühren unter Rückfluss wurde CHCl_3 abgedampft, der feste Rückstand 6mal mit 20 ml Hexan 5 min unter Rückfluss stark gerührt, abdekantiert und die vereinigten Hexan-Extrakte eingedampft. Zweifache Destillation ($85^\circ/10^{-3}$ Torr) ergab 343 mg (61%) 72 als farbloses Oel. IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und EI-MS-Daten stimmen mit dem Naturprodukt [43] überein.

4. Ringöffnungsreaktionen von 2-Nitrocycloalkanonen 1

4.1. Synthese der 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitrocycloalkanone 85

Zu einer Lsg. von 65 mmol 2-Nitrocycloalkanon 1 und 5,60 g (100 mmol) Acrylaldehyd in 50 ml abs. THF wurden 100 mg (0,4 mmol) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ gegeben [30]. Nach 2 h Rühren bei 20° wurden einige Tropfen MeI zugefügt, 5 min gerührt und eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Et_2O gelöst, über eine kurze Säule filtriert,

eingeeengt, in 50 ml abs. MeOH aufgenommen und mit 200 mg (3,7 mmol) wasserfreiem NH_4Cl versetzt. Die Lsg. wurde 15 min auf 50° erwärmt und anschliessend 2 h bei 20° gerührt. Nach dem Verdünnen mit 200 ml 0,1 N NaHCO_3 -Lsg., Extraktion mit 3mal 50 ml CH_2Cl_2 und Waschen der org. Extrakte mit ges. NaCl -Lsg. fielen nach Abziehen des CH_2Cl_2 i.V. die praktisch reinen Verbindungen vom Typ 85 an.

4.1.1. 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitrocyclohexanon (85a)

Aus 9,43 g (65 mmol) 2-Nitrocyclohexanon (1a) wurden gemäss Versuch 4.1 14,6 g (92%) 85a nach Destillation ($145^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr) erhalten.

IR: 2940, 2835, 1728 (s, CO), 1545 (s, NO_2), 1435, 1360, 1335w, 1120, 1055.

^1H -NMR: 4,34 (t, $J = 6$, 1 H); 3,31 (s, 6 H); 2,90 - 2,72 (m, 1 H); 2,64 - 2,50 (m, 2 H); 2,25 - 1,45 (m, 9 H).

^{13}C -NMR: 200,5 (s, CO); 103,6 (d, O-CH-O); 96,6 (s, CNO_2); 53,1 (q, OCH_3); 52,8 (q, OCH_3); 39,5, 26,4, 30,1, 26,7, 26,5, 21,3 (6t).

CI-MS: 214 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

Anal ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (245,28): C 53,86, H 7,80, N 5,71; gef.: C 53,69, H 7,75, N 5,46.

4.1.2. 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitrocycloheptanon (85b)

Nach Versuch 4.1 ergaben 10,0 g (63,7 mmol) 2-Nitrocycloheptanon (1b) 15,02 g (91%) 85b. Schmp. 63,9 - 64,5° (Et₂O/Hexan).

IR: 2940, 2865, 2840, 1725s, 1545s, 1448, 1365, 1240w, 1188w, 1138, 1065 (br.).

¹H-NMR: 4,34 (t, J = 6, 1 H); 3,32 (s, OCH₃); 3,31 (s, OCH₃); 2,80 - 1,40 (m, 14 H).

¹³C-NMR: 202,4 (s, CO); 103,7 (d, O-CH-O); 99,4 (s, CNO₂); 53,3 (q, OCH₃); 52,8 (q, OCH₃); 41,0, 34,2, 31,6, 29,4, 26,7, 25,6, 24,6 (7t).

CI-MS: 228 ([M-OCH₃]⁺).

Anal. ber. für C₁₂H₂₁NO₅ (259,30): C 55,58, H 8,16, N 5,40; gef.: C 55,37, H 8,01, N 5,27.

4.1.3. 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitrocyclooctanon (85c)

Ausgehend von 10,0 g (58 mmol) 2-Nitrocyclooctanon (1c) wurden nach Versuch 4.1 14,3 g (91%) 85c (Destillation 150°/10⁻⁴ Torr) erhalten.

IR: 2935, 2860w, 2835w, 1722s, 1543s, 1470, 1448, 1365, 1340, 1220 (br.), 1128, 1070.

¹H-NMR: 4,35 (t, J = 6, 1 H); 3,31 (s, OCH₃); 3,30 (s, OCH₃); 2,80 - 2,60 (m, 2 H); 2,54 - 2,19 (m, 3 H); 2,05 - 0,98 (m, 11 H).

¹³C-NMR: 204,8 (s, CO); 103,7 (d, O-CH-O); 98,1 (s, CNO₂); 53,2 (q, OCH₃); 52,7 (q, OCH₃); 37,9, 30,9, 28,5, 28,4, 26,7, 25,4, 24,1, 22,3 (8t).

CI-MS: 242 ($[M-OCH_3]^+$).

Anal. ber. für $C_{13}H_{23}NO_5$ (273,33): C 57,12, H 8,48, N 5,12; gef.: C 57,23, H 8,58, N 5,04.

4.1.4. 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitrocyclononanon (85e)

Entsprechend Versuch 4.1 konnten aus 1,00 g (5,40 mmol) 2-Nitrocyclononanon (1e) 1,37 g (89%) 85e erhalten werden (Destillation bei $140 - 150^\circ/10^{-4}$ Torr). Die Substanz liegt in $CHCl_3$ -Lsg. als Keto-Enol-Tautomerengemisch (ca. 10:1, aus ^{13}C -NMR) vor.

IR: 3010w, 2940, 1730 (s, C=O), 1645 (w, C=C), 1585 und 1575 und 1542 (NO_2), 1480, 1470, 1448, 1360, 1130, 1070, 1052.

1H -NMR: 5,40 (m, 0,1 H); 4,33 (t, H = 6, 1 H); 3,31 (s, 2 H); 3,29 (s, 3 H); 2,8 - 1,2 (m, ≈ 18 H). Das Signal des OH-Protons (Enolform) ist sehr breit.

^{13}C -NMR (Es wurden nur die Signale der Keto-Form angegeben): 203,9 (s, CO); 103,4 (d, O-CH-O); 100,1 (s, CNO_2); 53,0 (q, OCH_3); 52,4 (q, OCH_3); 36,4, 29,2, 28,8, 26,4, 25,6, 24,5, 23,4, 22,0, 18,8 (9t).

CI-MS: 256 ($[M-OCH_3]^+$), 226 ($[M-OCH_3-NO]^+$).

Anal. ber. für $C_{14}H_{25}NO_5$ (287,36): C 58,52, H 8,77, N 4,87; gef.: C 58,31, H 8,47, N 4,60.

4.1.5. 2-(3,3-Dimethoxypropyl)-2-nitrocyclododecanon (85d)

Nach Vorschrift 4.1 ergaben 5,00 g (22 mmol) 2-Nitrocyclododecanon (1d) 6,66 g (92%) 85d (Destillation bei $180^\circ/10^{-4}$ Torr).

IR: 2938s, 2870, 2855, 2835w, 1728s, 1542s, 1470, 1397, 1365,

1345, 1220 (br.), 1125, 1060 (br.), 970.

$^1\text{H-NMR}$: 4,33 (t, $J = 6$, 1 H); 3,32 (s, OCH_3); 3,28 (s, OCH_3); 2,95 - 2,75 (m, 1 H); 2,45 - 2,02 (m, 6 H); 1,65 - 0,90 (m, 17 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 201,2 (s, CO); 103,7 (d, O-CH-O); 100,7 (s, CNO_2); 53,4 (q, OCH_3); 52,5 (q, OCH_3); 32,2, 29,3, 27,6, 26,25 (2C), 26,2, 23,2, 22,5, 21,8, 21,7, 21,3, 18,9 (12t).

CI-MS: 299 ($[\text{M-NO}]^+$), 298 ($[\text{M-OCH}_3]^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (329,44): C 61,98, H 9,48, N 4,25; gef.: C 62,20, H 9,60, N 4,34.

4.2. Ringöffnung von 85 mit NaOMe gefolgt von $\text{TiCl}_3/\text{NaOAc}$ - Behandlung: Bildung von 87

Eine auf 0° gekühlte Lsg. von Verbindungen vom Typ 87 (4,0 mmol) in 15 ml abs. MeOH wurde langsam mit einer Lsg. von 184 mg (8,0 mmol) Na in 15 ml abs. MeOH versetzt, wobei die Temperatur unter 10° gehalten wurde. Nach 1 h wurde auf 20° erwärmt und 3 h gerührt. Zu dieser Lsg. von 86 wurde ein Gemisch von 3,10 g (20 mmol) TiCl_3 und 5,28 g (80 mmol) NaOAc in 100 ml H_2O unter kräftigem Rühren getropft. Nach 2 h wurde mit 150 ml H_2O verdünnt, mit 3mal 50 ml Et_2O extrahiert, die org. Extrakte mit 3mal 20 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. und 50 ml H_2O gewaschen, eingeeengt und 87 im HV. destilliert oder umkristallisiert.

4.2.1. 9,9-Dimethoxy-6-oxononansäuremethylester (87a)

Aus 4,90 g (20 mmol) 85a wurden gemäss Versuch 4.2 3,89 g (79%) 87a erhalten (Destillation bei $150^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr).

IR: 3000, 2850, 2830, 1725s (COOR und CO), 1440, 1415w, 1365,

1265, 1232 (br.), 1195, 1175, 1128, 1067, 1115w.

$^1\text{H-NMR}$: 4,36 (t, $J = 6$, 1 H); 3,67 (s, COOCH_3); 3,31 (s, 2 OCH_3); 2,55 - 2,30 (m, 6 H); 1,95 - 1,82 (m, 2 H); 1,70 - 1,56 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 209,6 (s, CO); 173,7 (s, COO); 103,6 (d, O-CH-O); 53,1 (q, 2 OCH_3); 51,3 (q, OCH_3); 42,2, 37,1, 33,6, 26,4, 24,2, 23,0 (6t).

CI-MS: 215 ($[\text{M-OCH}_3]^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (246,30): C 58,51, H 9,00; gef.: C 58,48, H 8,90.

4.2.2. 10,10-Dimethoxy-7-oxodecansäuremethylester (87b)

Entsprechend Versuch 4.2 wurden aus 1,00 g (3,86 mmol) 85b 870 mg (87%) 87b erhalten (Destillation bei $190^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr).

IR: 2998, 2940, 2865w, 2840w, 1720s, 1440, 1365, 1265, 1232 (br.), 1174, 1128, 1070, 1055.

$^1\text{H-NMR}$: 4,36 (t, $J = 6$, 1 H); 3,66 (s, COOCH_3); 3,31 (s, 2 OCH_3); 2,52 - 2,37 (m, 4 H); 2,31 (t, $J = 8$, 2 H); 1,95 - 1,84 (m, 2 H); 1,72 - 1,52 (m, 4 H); 1,40 - 1,25 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 209,9 (s, CO); 173,8 (s, COO); 103,6 (d, O-CH-O); 52,9 (q, 2 OCH_3); 51,2 (q, OCH_3); 42,3, 37,0, 33,5, 28,3, 26,3, 24,4, 23,1 (7t).

CI-MS: 229 ($[\text{M-OCH}_3]^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (260,33): C 59,98, H 9,29; gef.: C 59,70, H 9,28.

4.2.3. 11,11-Dimethoxy-8-oxoundecansäuremethylester (87c)

Ausgehend von 1,09 g (4,0 mmol) 85c konnten nach Versuch 4.2 905 mg (83%) 87c (Destillation bei $170^{\circ}/10^{-3}$ Torr) isoliert werden.

IR: 3000, 2940, 2865, 2840w, 1725s, 1465, 1440, 1412w, 1365, 1235 (br.), 1175, 1130, 1070 (br.).

$^1\text{H-NMR}$: 4,36 (t, $J = 6$, 1 H); 3,67 (s, COOCH_3); 3,31 (s, 2 OCH_3); 2,47 (t, $J = 7$, 2 H); 2,40 (t, $J = 7$, 2 H); 2,30 (t, $J = 8$, 2 H); 1,95 - 1,84 (t-artiges m, 2 H); 1,72 - 1,52 (m, 4 H); 1,40 - 1,26 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 210,2 (s, CO); 174,0 (s, COO); 103,7 (d, O-CH-O); 53,1 (q, 2 OCH_3); 51,3 (q, OCH_3); 42,6, 37,1, 33,8, 28,77, 28,71, 26,4, 24,6, 23,5 (8t).

CI-MS: 243 ($[\text{M-OCH}_3]^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (274,36): C 61,29, H 9,55; gef.: C 61,04, H 9,62.

4.2.4. 12,12-Dimethoxy-9-oxododecansäuremethylester (87e)

Ein Ansatz von 1,00 g (3,48 mmol) 85e ergab gemäss Versuch 4.2 823 mg (82%) 87e. Das farblose Oel war bereits nach Extraktion und Trocknen im HV. analysenrein.

IR: 3030, 2940, 2860, 2835w, 1735s, 1440, 1365, 1230 (br.), 1128, 1060.

$^1\text{H-NMR}$: 4,36 (t, $J = 6$, 1 H); 3,66 (d, COOCH_3); 3,31 (s, 2 OCH_3); 2,47 (t, $J = 7$, 2 H); 2,39 (t, $J = 7$, 2 H); 2,29 (t, $J = 7$, 2 H); 1,88 (q-artig, $J ? 7$, 2 H); 1,70 - 1,42 (m, 4 H); 1,30 (br.s, 6 H).

^{13}C -NMR: 210,2 (s, CO); 174,0 (s, COOR); 103,7 (d, O-CH-O); 53,0 (q, 2 OCH₃); 51,2 (q, OCH₃); 42,6, 37,1, 33,8 (3t); 28,8 (t, 2 C); 28,7, 26,4, 24,7, 23,5 (4t).

CI-MS: 257 ([M-OCH₃]⁺).

Anal. ber. für C₁₅H₂₈O₅ (288,38): C 62,47, H 9,78; gef.: C 62,73, H 9,93.

4.2.5. 15,15-Dimethoxy-12-oxopentadecansäuremethylester (87d)

Ein Ansatz von 5,00 g (15,2 mmol) 85d ergab gemäss Versuch 4.2 4,13 g (83%) 87d als farblose Kristalle. Schmp. 29,0 - 30,5° (Et₂O/Pentan).

IR: 3010, 2930, 2855w, 1720s, 1460, 1438, 1415w, 1365, 1235 (br.), 1195, 1173, 1127, 1065 (br.).

^1H -NMR: 4,36 (t, J = 6, 1 H); 3,66 (s, COOCH₃); 3,32 (s, 2 OCH₃); 2,47 (t, J = 8, 2 H); 2,39 (t, J = 8, 2 H); 2,30 (t, J = 7, 2 H); 1,94 - 1,82 (q-artiges m, 2 H); 1,70 - 1,46 (m, 4 H); 1,26 (br.s, 12 H).

^{13}C -NMR: 210,5 (s, CO); 174,3 (s, COO); 103,8 (d, O-CH-O); 53,1 (q, 2 OCH₃); 51,3 (q, OCH₃); 42,8, 37,2, 34,1, 29,3 (3C), 29,1 (2C), 29,0, 26,4, 24,8, 23,8 (9t).

CI-MS: 299 ([M-OCH₃]⁺).

Anal. ber. für C₁₈H₃₄O₅ (330,47): C 65,42, H 10,37; gef.: C 65,26, H 10,11.

4.3. Hydrolyse der Acetale 87 zu den Aldehyden 88

Eine Lsg. von 16 mmol 87 und 200 mg (2 mmol) konz. H_2SO_4 in einem Gemisch von 10 ml THF und 50 ml H_2O , wurde 2 h bei 20° gerührt und anschliessend mit 100 ml 10% KH_2PO_4 -Lsg. verdünnt. Extraktion mit 3mal 50 ml CH_2Cl_2 , Waschen der org. Extrakte mit 50 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. und 50 ml H_2O , Einengen i.V. und Trocknen am HV. ergab die bereits DC-reinen Aldehyde 88 in hohen Ausbeuten. Diese instabilen Verbindungen (merkliche Zersetzung bei 20° innert weniger Stunden) wurden ohne weitere Reinigung spektroskopisch charakterisiert und weiterverarbeitet.

4.3.1. 6,9-Dioxononansäuremethylester (88a)

Nach Vorschrift 4.3 wurden aus 4,00 g (16,2 mmol) 87a 3,17 g (97%) 88a gewonnen.

IR: 3000, 2958, 2910, 2980, 2840w, 2735 (w, CHO), 1725 (s, br., CO und CHO), 1440, 1412, 1370, 1240 (br.), 1175, 1137, 1110, 1015.

^1H -NMR: 9,75 (s, CHO); 3,66 (s, COOCH_3); 2,80 (br.s, 4 H); 2,75 - 2,20 (m, 4 H); 1,85 - 1,50 (m, 4 H).

CI-MS: 201 ($[\text{M}+1]^+$), 183 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$).

4.3.2. 7,10-Dioxodecansäuremethylester (88b)

Ein Ansatz von 800 mg (3,08 mmol) 87b ergab nach Versuch 4.3 645 mg (98%) 88b.

IR: 2950, 2875w, 2735w, 1725s (br.), 1440, 1410, 1325w, 1315, 1220 (br.), 1175, 1130, 1060, 1020.

$^1\text{H-NMR}$: 9,77 (s, CHO); 3,67 (s, COOCH_3); 2,80 - 2,10 (m, 8 H);
2,00 - 1,20 (m, 6 H).

CI-MS: 215 ($[\text{M}+1]^+$), 197 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$).

4.3.3. 8,11-Dioxoundecansäuremethylester (88c)

Aus 5,00 g (18,2 mmol) 87c wurden entsprechend Versuch 4.3 4,05 g (97%) 88c erhalten.

IR: 2940, 2860, 2735w, 1722 (s, br.), 1460w, 1440, 1412, 1268, 1260, 1235 (br.), 1172, 1132, 1110, 1015w.

$^1\text{H-NMR}$: 9,80 (s, CHO); 3,66 (s, COOCH_3); 2,74 (2d, $J = 3$, 4 H);
2,47 (t, $J = 7$, 2 H); 2,39 (t, $J = 7$, 2 H); 1,70 - 1,50 (m, 4 H);
1,40 - 1,26 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 208,5 (s, CO); 200,3 (d, CHO); 173,9 (s, COO); 51,2 (q, OCH_3); 42,3, 37,2, 34,4, 22,7, 28,6, 28,5, 24,5, 23,4 (8t).

CI-MS: 229 ($[\text{M}+1]^+$), 211 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$).

4.3.4. 9,12-Dioxododecansäuremethylester (88e)

Gemäss Versuch 4.3 wurden aus 1,00 g (3,47 mmol) 87e 820 mg (98%) 88e gewonnen. Das farblose Öl war DC-rein, zersetzte sich jedoch relativ rasch.

IR: 2940, 2860, 2735w, 1725 (s, br.), 1440, 1410, 1368, 1235 (br.), 1170, 1135, 1110.

$^1\text{H-NMR}$: 9,78 (s, CHO); 3,64 (s, OCH_3); 2,71 (br.s, 4 H); 2,44 (t, $J = 7$, 2 H); 2,28 (t, $J = 7$, 2 H); 1,70 - 1,42 (m, 4 H); 1,4 - 1,18 (br.s, 6 H).

CI-MS: 243 ($[\text{M}+1]^+$), 225 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$), 211 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

4.3.5. 12,15-Dioxopentadecansäuremethylester (88d)

Gemäss Versuch 4.3 konnten aus 3,30 g (10 mmol) 87d 2,77 g (98%) 88d erhalten werden.

IR: 2938, 2860, 2740w, 1725 (s, br.), 1460, 1440, 1412, 1370, 1230 (br.), 1173, 1135, 1105, 1015w.

$^1\text{H-NMR}$: 9,80 (s, CHO); 3,67 (s, COOCH_3); 2,74 (br.s, 4 H); 2,46 (t, $J = 7, 2 \text{ H}$); 1,70 - 1,50 (m, 4 H); 1,27 (br.s, 12 H).

CI-MS: 285 ($[\text{M}+1]^+$), 267 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$).

4.4. Synthese der ω -(5-Oxo-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylester 89

Einer Lsg. von 10 mmol 88 in 50 ml abs. MeOH wurde bei 0° während 10 min eine Lsg. von 500 mg (2,2 mmol) Na in 20 ml abs. MeOH zuge-
tropft. Nach beendeter Zugabe wurde auf 20° erwärmt und 12 h ge-
rührt. Es wurde mit 1 N HCl-Lsg. neutralisiert, mit 200 ml H_2O
verdünnt und mit 3mal 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Waschen der org.
Extrakte mit H_2O , Einengen und Destillation (HV., Kugelrohr) ergab
Produkt 89.

4.4.1. 4-(5-Oxo-1-cyclopentenyl)butansäuremethylester (89a)

Ausgehend von 200 mg (1,0 mmol) 88a wurden nach Versuch 4.4 138 mg
(75%) 89a (Destillation bei $80 - 90^\circ/10^{-2}$ Torr) als farbloses Öl
isoliert.

IR: 3000, 2960, 2930w, 1735 (s, COOR), 1700 (konj. CO), 1635
(C=C), 1440, 1370, 1300w, 1235 (br.), 1158, 1078, 1005.

$^1\text{H-NMR}$: 7,42 - 7,32 (m, C=CH); 3,67 (s, COOCH_3); 2,66 - 2,54 (m, 2
H); 2,45 - 2,18 (m, 6 H); 2,95 - 2,74 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 209,5 (s, CO); 173,5 (s, COO); 157,7 (d, C(2')); 145,2 (s, C(1')); 51,3 (q, OCH_3); 34,3, 33,4, 26,3, 24,0, 22,8 (5t).

CI-MS: 183 ($[\text{M}+1]^+$), 151 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

4.4.2. 5-(5-Oxo-1-cyclopentenyl)pentansäuremethylester (89b)

Ein Ansatz von 1,00 g (4,70 mmol) 88b ergab nach Vorschrift 4.4 698 mg (76%) 89b als farbloses Öl (Destillation bei $110^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr).

IR: 3010, 2950, 2860w, 1730s, 1695s, 1630, 1438, 1362, 1220 (br.), 1175, 1110w, 1020 (w, br.), 1012w, 1000.

$^1\text{H-NMR}$: 7,43 - 7,34 (m, 1 H); 3,67 (s, OCH_3); 2,80 - 2,16 (m, 8 H); 1,80 - 1,45 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 209,5 (s, CO); 173,6 (s, COO); 157,5 (d, C(2')); 145,4 (s, C(1')); 51,1 (q, OCH_3); 34,2, 33,3, 26,8, 26,1, 24,2, 24,1 (6t).

CI-MS: 197 ($[\text{M}+1]^+$), 165 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196,15): C 67,32, H 8,22; gef.: C 66,67, H 8,39.

4.4.3. 6-(5-Oxo-1-cyclopentenyl)hexansäuremethylester (89c)

Gemäss Versuch 4.4 wurden aus 2,30 g (10,0 mmol) 88c 1,54 g (73%) 89c als farbloses Öl isoliert (Destillation bei $145^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr).

IR: 3005, 2938, 2862w, 1730s, 1695s, 1632, 1440, 1360, 1300w, 1258w, 1220 (br.), 1177, 1138, 1090w, 1050w, 1000.

$^1\text{H-NMR}$: 7,40 - 7,28 (m, 1 H); 3,67 (s, OCH_3); 2,66 - 2,52 (m, 2

H); 2,46 - 2,38 (m, 2 H); 2,30 (t, $J = 8$, 2 H); 2,27 - 2,13 (t-artiges m, 2 H); 1,64 (q, $J = 8$, 2 H); 1,58 - 1,30 (m, 4 H).

^{13}C -NMR: 209,8 (s, CO); 173,9 (s, COO); 157,3 (d, C(2')); 146,0 (s, C(1')); 51,3 (q, OCH_3); 34,4, 33,7, 28,6, 27,2, 26,3, 24,5, 24,4 (7t).

CI-MS: 211 ($[\text{M}+1]^+$), 179 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

4.4.4. 7-(5-Oxo-1-cyclopentenyl)heptansäuremethylester (89e)

Vorschrift 4.4 entsprechend, wurden aus 800 mg (3,30 mmol) 88e 540 mg (73%) 89e isoliert (Destillation im Kugelrohr bei $150^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr).

IR: 2940, 2860w, 1730s, 1695s, 1640, 1440, 1365, 1220 (br.), 1172, 1135, 1100, 1020.

^1H -NMR: 7,36 - 7,28 (m, 1 H); 3,66 (s, OCH_3); 2,62 - 2,50 (m, 2 H); 2,45 - 2,35 (m, 2 H); 2,30 (t, $J = 7$, 2 H); 2,20 - 2,10 (t-artiges m, 2 H); 1,75 - 1,22 (m, 8 H).

^{13}C -NMR: 209,9 (s, CO); 173,9 (s, COOR); 157,4 (d, C(2')); 145,9 (s, C(1')); 51,1 (q, OCH_3); 34,2, 33,6, 28,6, 28,5, 27,2, 26,1, 24,5, 24,3 (8t).

CI-MS: 225 ($[\text{M}+1]^+$), 193 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

4.4.5. 10-(5-Oxo-1-cyclopentenyl)decansäuremethylester (89d)

Nach Vorschrift 4.4 ergaben 2,00 g (7,52 mmol) 88d nach Kugelrohrdestillation ($170^\circ/10^{-2}$ Torr) 1,42 g (76%) 89d als farblose Nadeln. Schmp. $36,2 - 38,0^\circ$ (Et_2O /Pentan).

IR (KBr): 2930, 2855w, 1740s, 1705s, 1632, 1440, 1360w, 1252, 1200

(br.), 1170, 1000.

$^1\text{H-NMR}$: 7,26 - 7,28 (m, 1 H); 3,67 (s, OCH_3); 2,62 - 2,50 (m, 2 H); 2,44 - 2,26 (m, 2 H); 2,30 (t, $J = 8$, 2 H); 2,21 - 2,10 (t-artiges m, 2 H); 1,72 - 1,12 (m, 14 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 209,9 (s, CO); 174,2 (s, COO); 157,1 (d, $\text{C}(2')$); 146,5 (s, $\text{C}(1')$); 51,3 (q, OCH_3); 23,5, 23,0, 29,28, 29,24, 29,21, 29,1, 29,0, 27,7, 26,3, 24,8, 24,7 (11t).

CI-MS: 267 ($[\text{M}+1]^+$), 235 ($[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (266,38): C 72,14, H 9,83; gef.: C 71,85, H 9,48.

4. Literaturverzeichnis (Teil 1)

- [1] H. Feuer, P.M. Pivawer, J. Org. Chem. 1966, 31, 3152; Chr. Bischoff, E. Schröder, J. Prakt. Chem. 1972, 314, 891.
- [2] I. Patterson, M.M. Mansuri, Tetrahedron 1985, 41, 3569; S. Masamune, P.A. McCarthy, in "Macrolides", (Edited by S. Omura), Chap. 4, Academic Press, New York 1984; C.H. Heathcock, Current Trends in Org. Synthesis (Edited by H. Nozaki), p. 27 ff, Pergamon Press, New York 1983; S. Masamune, W. Choy, Aldrichim. Acta 1982, 15, 47; K.C. Nicolau, Tetrahedron 1977, 33, 683; S. Masamune, G.S. Bates, J.W. Corcoran, Angew. Chem. 1977, 89, 602; T.G. Back, Tetrahedron 1977, 33, 3041.
- [3] T.V. Lee, General and Synthetic Methods Vol. 7 1985 (SPR), 310; P. Deslogchamps, Aldrichim. Acta 1984, 17, 59; H. Heimgartner, Chimia 1980, 34, 339; S. Blechert, Nachr. Chem. Tech. Lab. 1980, 28, 110; C.D. Gutsche, D. Redmore, in "Carbocyclic Ring Expansion Reactions" (Edited by H. Hart, G.J. Karabatsos), Academic Press, New York, London 1968.
- [4] H. Stach, Diplomarbeit Universität Zürich 1984.
- [5] B. Milenkov, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1986, 69, 1323.
- [6] E.J. Corey, D.J. Brunelle, K.C. Nicolau, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7359.
- [7] G. Ohloff, J. Becker, K.H. Schulte-Elte, Helv. Chim. Acta 1967, 50, 705.

- [8] C. Fehr, *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2512.
- [9] M. Hesse, *Chimia* 1978, 32, 58; A. Guggisberg, M.M. Badawi, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1974, 57, 414.
- [10] R. Süess, *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 1103.
- [11] A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 1978, 61, 1050; C. Heidelberger, A. Guggisberg, E. Stephanou, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 399.
- [12] U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 811; U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 1347; *Angew. Chem.* 1978, 90, 210; *ibid.* 1977, 89, 899.
- [13] H.H. Wassermann, R.P. Robinson, H. Matsuyama, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3493.
- [14] H.H. Wassermann, G.D. Berger, K.R. Cho, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 465.
- [15] H.H. Wassermann, R.P. Robinson, C.G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 1697.
- [16] H.H. Wassermann, R.P. Robinson, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3669.
- [17] R. Wälichli, A. Guggisberg, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2205; *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 2178.
- [18] J.R. Mahajan, *Synthesis* 1976, 110.
- [19] P.W. Scott, I.T. Harrison, S. Bittner, *J. Org. Chem.* 1981,

46, 1914; J.R. Mahajan, H. de Carvalho, *Synthesis* 1979, 518;
J.R. Mahajan, M.B. Monteiro, *J. Chem. Res.* 1980, (S) 264; (M)
2278.

- [20] B.M. Trost, J.E. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5683.
- [21] V. Bhat, R.C. Cookson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981,
1123.
- [22] B. Föhlich, R. Herter, E. Wolf, J.J. Stezovski, E. Eckle,
Chem. Ber. 1982, 115, 355.
- [23] M. Süsse, J. Hájiček, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68,
1986.
- [24] B. Milenkov, M. Süsse, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68,
2115; B. Milenkov, M. Hesse, in Vorbereitung.
- [25] R.H. Fischer, H.M. Weitz, *Synthesis* 1980, 261.
- [26] Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 845;
Angew. Chem. Int. Ed. 1981, 20, 1021; A. Lorenzi-Riatsch, Y.
Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 1854.
- [27] R. Wälchli, St. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1985, 68,
484; R. Wälchli, M. Hesse, *ibid.* 1982, 65, 2299.
- [28] R.C. Cookson, P.S. Ray, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3521.
- [29] M.T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth, R.
Steinbach, *Angew. Chem.* 1983, 95, 1007; D. Seebach, B.
Weidmann, L. Widler, in "Modern Synthetic Methods", Vol. 3,
Salle-Sauerländer, Aarau, 1983, 217; M.T. Reetz, *Topics Curr.*
Chem. 1982, 106, 1; B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*
1980, 63, 2451; M.D. Rausch, H.B. Gordon, *J. Organomet. Chem.*

- 1974, 74, 85; A. Gumboldt, H. Justrow, Dt. Patent 1.203.775; Chem. Abstr. 1966, 64, 2129.
- [30] K. Kostova, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1984, 67, 1713; *ibid.* 1983, 66, 741; K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita, M. Hesse, *ibid.* 1982, 65, 249.
- [31] W.E. Noland, Chem. Rev. 1955, 55, 137; D. Seebach, E.W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, Chimia 1979, 33, 1.
- [32] J.R. Mahajan, H.C. Araújo, Synthesis 1975, 54.
- [33] J.R. Mahajan, H.C. Araújo, Can. J. Chem. 1977, 55, 3261.
- [34] W.H. Elliott, G.R. Waller, in "Biochemical Applications of Mass Spectrometry" (Edited by G.R. Waller) Wiley-Interscience, New York, 1972.
- [35] M. Fransen, I. Palings, J. Lutgenburg, P. Jansen, G. Groenendijk, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1980, 99, 384.
- [36] J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, Tetrahedron Lett. 1981, 2575; B.M. Trost, G.J. Molander, J. Am. Chem. Soc. 1981, 22, 5969.
- [37] V. Ognyanov, M. Hesse, Synthesis 1985, 645; W. Huggenberg, Dissertation, Universität Zürich, in Vorbereitung.
- [38] E. Winterfeldt, Synthesis 1979, 37; R. Wälchli, H. Stach, M. Hesse, unveröffentlichte Versuche.
- [39] W. Huggenberg, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1983, 66, 1519.
- [40] E. Benkert, M. Hesse, in Vorbereitung.
- [41] N. Kornblum, A. Erickson, W.J. Kelly, B. Henggeler, J. Org.

Chem. 1982, 47, 4534.

- [42] G.W.J. Fleet, P.J.C. Harding, M.J. Whitecombe, Tetrahedron Lett. 1980, 4031.
- [43] R. Kaiser, D. Lamparski, Helv. Chim. Acta 1978, 61, 2671.
- [44] E. Stephanou, A. Guggisberg, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1979, 62, 1932.
- [45] I.J. Borowitz, G.J. Williams, L. Gross, R. Rapp, J. Org. Chem. 1968, 33, 2013; I.J. Borowitz, G.J. Williams, L. Gross, H. Beller, D. Kurland, N. Suci, V. Bandurco, R.D. Rigby, J. Org. Chem. 1972, 37, 581.
- [46] B.M. Trost, T.N. Salzmann, J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 4887; Y. Tamaru, Y. Yamada, Z.-i. Yoshida, Tetrahedron Lett. 1978, 919.
- [47] M. Vavrečka, Diplomarbeit, Universität Zürich 1984.
- [48] N. Ono, A. Kaji, Synthesis 1986, 693.
- [49] J.S. Bindra, R. Bindra, in "Prostaglandin Synthesis", Academic Press, New York, San Francisco, London 1977; M.P.L. Katon, in "New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes" (Edited by F. Scheinmann, S.M. Roberts), Academic Press, London 1982, p. 105.
- [50] K.F. Bernady, J.F. Poletto, J. Nocera, P. Mirando, R.E. Schaub, M. Weiss, J. Org. Chem. 1980, 45, 4702.
- [51] K.F. Bernady, Dt. Patent 2.234.706, American Cyanamid Co.; CA 1973, 78, 147439.

- [52] S. Dolezal, Coll. Czech. Chem. Commun. 1976, 41, 2755.
- [53] A. Barco, S. Beretti, P.G. Baraldi, D. Simoni, Synthesis 1981, 199.
- [54] N. Ono, H. Miyake, A. Kaji, Synthesis 1981, 1003.
- [55] J.F. Bagli, T. Bogri, J. Org. Chem 1972, 37, 2132.
- [56] L. Novak, C. Szantay, Synthesis 1974, 353.
- [57] B. Crammer, Aizenshtat, R. Ikan, Org. Prep. Proc. Int. 1975, 7, 297.
- [58] O. Attanasi, G. Baccolini, L. Caglioti, G. Rosini, Gazz. Chim. Ital. 1973, 103, 31.
- [59] C.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzoti, Tetrahedron Lett. 1972, 2435; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 857.
- [60] C. Boga, D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, Synthesis 1986, 212.
- [61] D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, J. Org. Chem. 1982, 47, 564.
- [62] J.M. Reuter, R.G. Salomon, J. Org. Chem. 1978, 43, 4247.
- [63] U. Valcavi, P. Farina, S. Innocenti, V. Marotta, Synthesis 1983, 124.
- [64] P. Bakuzis, M.L.F. Bakuzis, J. Org. Chem. 1977, 42, 2362.
- [65] K. Kondo, D. Tunemoto, Tetrahedron Lett. 1975, 1397.
- [66] C. Boga, D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, J. Chem.

Res. (S) 1985, 226.

- [67] S.N. Mukherjee, R.N. Majee, Indian J. Chem. 1983, 22B, 749.
- [68] E. Wenkert, B.L. Buckwalter, A.A. Carreira, E.L. Sanchez, S.S. Sathe, J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 1267.
- [69] P.D. Gokhale, V.S. Dalavoy, A.S.C. Prakasa-Rao, U.R. Nayak, S. Dev, Synthesis 1974, 718; E. Dalcanale, M. Foa, Synthesis 1986, 493.
- [70] C.S. Subramaniam, P.J. Thomas, V.R. Mamdapur, M.S. Chadha, Indian J. Chem., Sect. B 1978, 840.
- [71] V. Kovics, P.G. Sokolov, J. Freimanis, O.V. Sakhartova, I.A. Milman, M.B. Fleisher, V.T. Glezer, A.F. Mischnev, J. Bleidelis, Zh. Org. Khim., 1985, 21, 305; S. Dolezal, J. Jari, Coll. Czech. Chem. Commun. 1981, 46, 2709; J.F. Poletto, K.F. Bernardy, D. Kupfer, R. Partridge, M.J. Weiss, J. Med. Chem. 1975, 18, 359; F.S. Alvarez, D. Wren, A. Price, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 7823; S. Kurozumi, T. Torn, S. Ishimoto, Tetrahedron Lett. 1973, 4959.
- [72] J.E. McMurry, J. Melton, J. Org. Chem. 1973, 38, 4367.
- [73] J.C. Storwell, J. Org. Chem. 1976, 41, 560; T. Sato, T. Kawara, K. Sakata, T. Fujisawa, Bull. Chem. Soc. Jap. 1981, 54, 505.
- [74] A. Lorenzi-Riatsch, R. Wälchli, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1985, 68, 2177.

5. Zusammenfassung (Teil 1)

Zu Beginn dieser Arbeit war bekannt, dass 2-(3-Hydroxypropyl)-2-nitrocycloalkanone zu (n+4)-gliedrigen Lactonen via 6-gliedrige Zwischenstufen umgelagert werden können. Dieses Reaktionsprinzip sollte nun auch auf (n+3)- und (n+5)-Lactonisierungsreaktionen übertragen werden.

Einführung der C₂-Einheit für die (n+3)-Umlagerung gelang durch Umsetzen der 2-Nitrocycloalkanone 1 mit 1,4-Benzochinon in Gegenwart von DBU, wobei die primär gebildeten Michaels-Additionsprodukte aromatisierten und direkt in die um 3 Glieder erweiterten (Hydroxybenzo)nitrolactone 57 (Schema 22) übergingen. Diese wurden in die bereits bekannten (Acetoxybenzo)oxolactone 60 übergeführt.

Einführung der C₄-Einheit für die (n+5)-Ringerweiterung gelang durch Pd[P(C₆H₅)₃]₄-katalysierte Reaktion der 2-Nitrocycloalkanone mit Vinyloxiran oder mit einem Allylcarbonat unter Bildung der Verbindungen 61 bzw. 63. Ueberführen dieser Verbindungen in die Alkohole 62 oder 65 und Behandlung dieser mit KH in siedendem DME ergab die Lactone 69 und 70.

Mit dem Wissen, dass der Angriff von externen Nucleophilen an der Carbonylfunktion von 2-Nitrocycloalkanonen zu offenkettigen Produkten führt, wurde eine neue, einfache Methode zur Herstellung von ω -(5-Hydroxy-1-cyclopentenyl)alkansäuremethylestern (Schema 22) ausgearbeitet. In drei Arbeitsschritten gelangt man in über 50% Totalausbeute zu den gewünschten Produkten der allg. Formel 89.

Die Kapitel 2.1, 2.2 und 4 wurden vollumfänglich publiziert:

H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* 1986, 69, 85; *ibid.* 1614;
ibid. 1987, 70, 315.

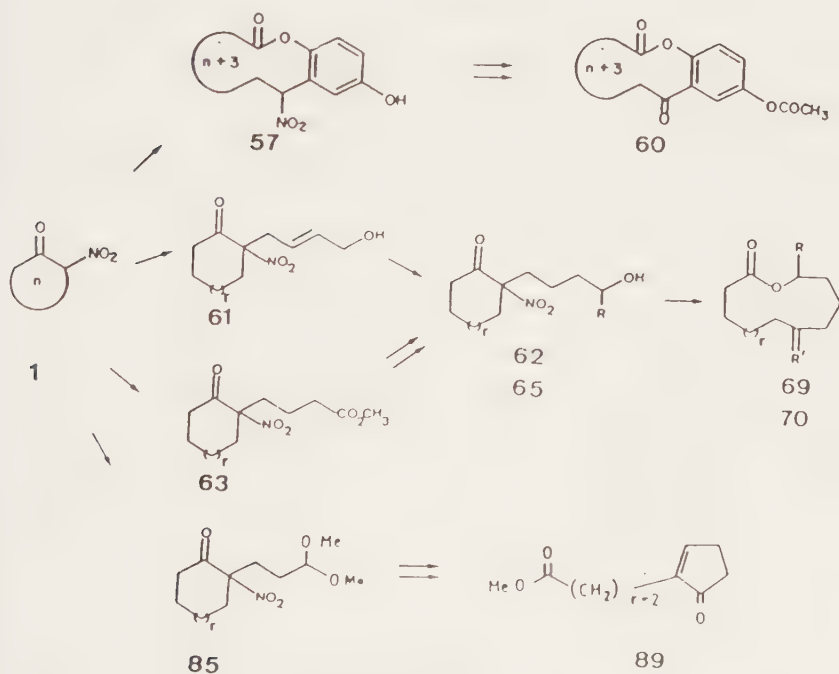
Schema 22

n = Anzahl Ringglieder: 6, 7, 8, 12

r = 1, 2, 3, 7

R = H, Alkyl

$R' = \text{NO}_2, \text{H}; \text{O}$



TEIL 2

Synthese von 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olidA. Theoretischer Teil1. Einleitung

Bereits 1902 stellte van der Sleen [1] fest, dass 2-Hydroxy-3-butensäure in wässriger KOH-Lösung unter Rückfluss gekocht geringe Mengen an 2-Oxobutansäure lieferte. Später griff Rambaud [2] dieses Problem wieder auf und konnte im wesentlichen die alten Beobachtungen bestätigen. Da unter diesen drastischen Bedingungen vorwiegend polare, harzartige Verbindungen entstehen und die Ausbeute an 2-Oxobutansäure gering ist [1], ist die Methode nicht von präparativem Interesse. Van der Sleen's Experiment [1] wurde von uns wiederholt und der Reaktionsablauf mittels DC anhand von Referenzsubstanzen verfolgt. Seine Beobachtungen konnten im Wesentlichen bestätigt werden.

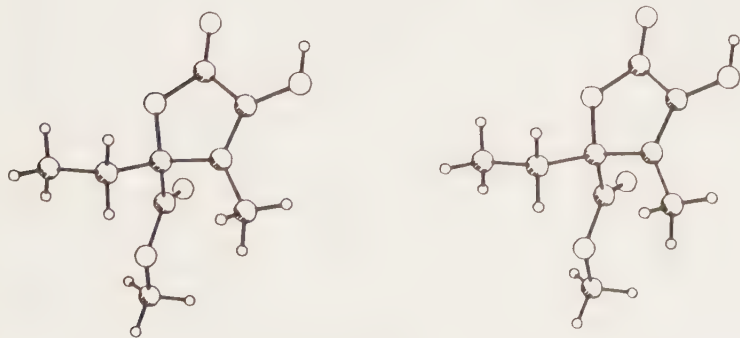
Unter basischen Bedingungen liegt 2-Hydroxy-3-butensäure als Carboxylat-Anion vor, wodurch die Acidität des Protons an der 2-ständigen Hydroxylgruppe herabgesetzt und die Isomerisierung der Doppelbindung erschwert wird. Ausserdem kann das Carboxylat-Anion selbst als Nucleophil wirken, womit die nicht eluierbaren Produkte erklärt werden könnten.

2. Eigene Arbeiten

Wurde nun anstelle der freien Säure deren Ester (allgemeine Formel 3, Schema 1) und anstelle von wässriger KOH-Lösung ein Natriumalkoholat im entsprechenden wasserfreien Alkohol eingesetzt, so

konnten nach einer Reaktionszeit von einigen Minuten bei 20° die Lactone der allgemeinen Formel 11 in hohen Ausbeuten isoliert werden. Diese äusserst selektive Reaktion wurde zuerst am Carbonat 2 festgestellt, welches bei Behandlung mit Base ebenfalls zur Verbindung 11a (85% Ausbeute) reagierte. Die Struktur der Verbindung 11a wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (siehe Abb.). Eine genauere Untersuchung dieses Ergebnisses zeigte, dass auch der freie Alkohol 3a zu 11a reagiert, und dass die Reaktion auch an verschiedenen anderen Beispielen möglich ist. Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft über das Anion 4, welches mit 5 im Gleichgewicht steht. Die mesomeren Anionen 5 und 6, stehen im Gleichgewicht mit 7 bzw. 8. Bei Letzteren handelt es sich um deprotonierte 2-Oxoalkansäureester, welche unter basischen Reaktionsbedingungen Selbstkondensationen eingehen [3], wobei über die Zwischenstufen 9 und 10 Lactone vom Typ 11 entstehen.

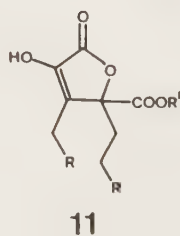
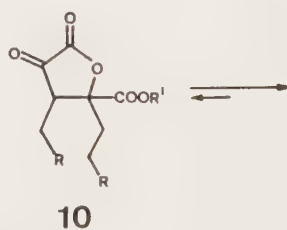
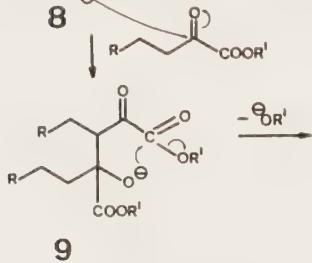
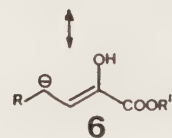
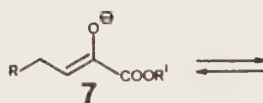
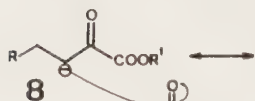
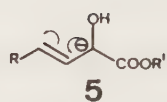
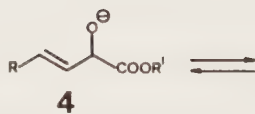
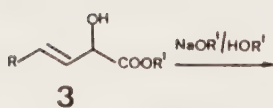
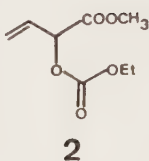
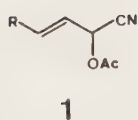
Abbildung: Röntgenstruktur von Verbindung 11a



Schema 1

$R = H, CH_3, n-C_3H_7, C_6H_5$

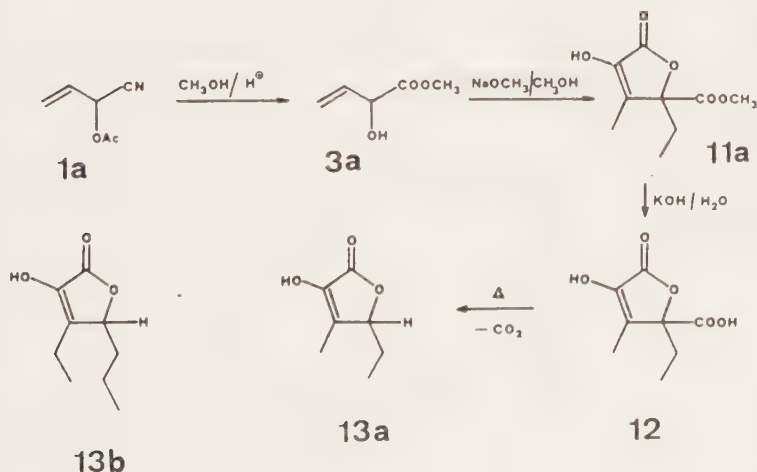
$R' = CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7$



Dieses Verfahren ermöglicht es, anstelle der teuren und schlecht zugänglichen 2-Oxoalkansäuren die um ein Vielfaches billigeren Verbindungen vom Typ 3 für die Synthese der Lactone 11 einzusetzen. Die Verbindungen vom Typ 3 wurden nach der modifizierten Literaturvorschrift [4] aus Acrylaldehyd oder dessen 3-substituierten Derivaten und NaCN in Acetanhydrid gefolgt von säurekatalysierter Alkohololyse der entstandenen O-Acetyl-cyanhydrinen (Typ 1) mit guten Ausbeuten hergestellt. Die Reaktionsprodukte wurden durch Destillation gereinigt.

Die Methode wurde für die Synthese von 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid (13a) angewandt (Schema 2). Dabei handelt es sich um einen Geruchsstoff, welcher auch bei Hydrolysaten Threonin-haltiger Proteinen gebildet wird. Threonin zersetzt sich hierbei zunächst zur 2-Oxobutansäure, die sodann kondensiert und zu 13a decarboxyliert [5]. Verbindung 13a besitzt einen intensiven an

Schema 2



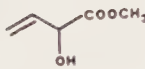
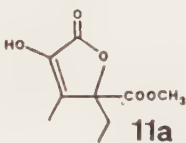
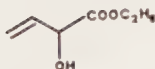
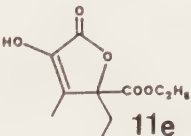
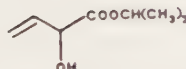
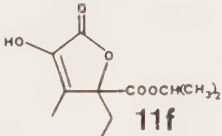
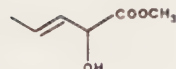
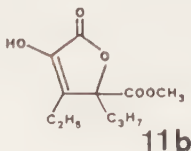
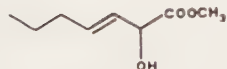
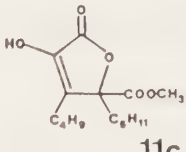
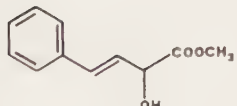
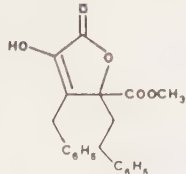
Liebstockl (*Levisticum officinale*) erinnernden Geruch und findet bei der Aromatisierung von Lebensmitteln Verwendung [5, 6]. Industriell wird 13a durch Kondensation von 2-Oxobutansäure hergestellt [7].

Die basenkatalytische Umwandlung von 2-Hydroxy-3-butensäure-methylester stellt eine kostengünstige Alternative für die Synthese von 13a dar. Alle drei Reaktionsstufen können im Eintopf-Verfahren durchgeführt werden, wobei 13a in einer Totalausbeute von 89% (1 Mol Massstab) entsteht. In der Tabelle sind die wesentlichen Experimente mit den erzielten Ausbeuten zusammengefasst. Hierbei fällt auf, dass die Verbindungen 3b, 3c und 3d längere Reaktionszeiten benötigen als 3a. Dies hängt wahrscheinlich mit der grösseren Stabilität der höher substituierten Doppelbindungen in diesen Verbindungen zusammen.

Die Ethylester 3e und der Isopropylester 3f reagieren genauso schnell und mit denselben Ausbeuten wie 3a ab. Wurden 3b, 3c und 3d mit 1,2 eq. NaOMe in THF umgesetzt, so konnten neben den Hauptprodukten 11b, 11c und 11d auch geringe Mengen von 2-Oxoalkansäureestern isoliert werden.

Verbindung 11b wurde noch verseift und zu 13b decarboxyliert. Verbindung 13b hat jedoch einen im Vergleich zu 13a äusserst schwachen Geruch, weshalb sie wohl als Aromastoff uninteressant sein dürfte. Eine Studie [8], in welcher Lactone vom Typ 13 mit verschiedenen Alkylresten auf ihre Geruchseigenschaften untersucht wurden, zeigt deutlich, dass mit wachsender Seitenkettenlänge die Intensität des Geruchs drastisch abnimmt.

Tabelle: Umwandlung von 2-Hydroxy-3-alkansäureestern (3) in Lactone vom Typ 11a.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
 3a	1,1 Äquiv. NaOMe. MeOH, 20°, 1 h	 11a	86 %
 3e	1,1 Äquiv. NaOEt, EtOH, 20°, 1 h	 11e	84 %
 3f	1,1 Äquiv. NaO(i-Pr), i-PrOH, 20°, 1 h	 11f	81 %
 3b	1,2 Äquiv. NaOMe, MeOH, 20°, 72 h	 11b	72 %
 3c	1,2 Äquiv. NaOMe, MeOH, 20°, 72 h	 11c	82 %
 3d	1,2 Äquiv. NaOMe, MeOH, 20°, 72 h	 11d	84 %

B. Experimenteller Teil

1. Herstellung der Essigsäure-1-cyano-2-alkenylester

1.1. Essigsäure-1-cyano-2-propenylester (1a)

Zu einer Lsg. von 87,0 g (1,54 mol) Acrylaldehyd in 300 ml Toluol wurde unter heftigem Rühren bei -10° 158,0 g (1,54 mol) Ac_2O und anschliessend 110 g (2,24 mol) NaCN in 560 ml H_2O zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -10° wurde die Toluolphase abgetrennt und die Wasserphase 3mal mit je 100 ml Toluol extrahiert. Die org. Phase wurde mit je 100 ml 1 M Essigsäure, ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen. Einengen und Destillation ($70^{\circ}/15$ Torr) ergab 170,1 g (88,5%) 1a.

IR (Film): 2950w, 1757 (CO), 1650w (C=C), 1420, 1375, 1220 (COOR), 1112, 1030, 985, 955, 910.

^1H -NMR: 6,00 - 5,65 (m, 3 H); 5,61 - 5,52 (m, 1 H); 2,17 (s, 3 H).

^{13}C -NMR: 168,5 (s, COOR); 127,8 (d, HC=); 122,0 (t, $\text{H}_2\text{C=}$); 114,9 (s, CN); 61,2 (d, HC-O); 20,1 (q, CH_3).

CI-MS: 126 $[\text{M}+1]^+$.

1.2. (E)-Essigsäure-1-cyano-2-butenylester (1b)

Ausgehend von 14,0 g (200 mmol) Crotonaldehyd in 50 ml Toluol, 22,8 g (200 mmol) Ac_2O und 14,7 g (300 mmol) NaCN in 150 ml H_2O wurden analog der Herstellung von 1a nach Destillation ($87 - 89^{\circ}/20$ Torr) 23,8 g (86%) 1b als farbloses Öl erhalten.

IR: 3020, 2980, 2950, 2922, 1752, 1672, 1440, 1372, 1220 (br.), 1090, 1022, 966, 942.

$^1\text{H-NMR}$: 6,18 (dq, $J_1 = 7$, $J_2 = 7$, $J_3 = 1$, HC(1')) ; 5,80 (dd-artig, $J_1 = 7$, $J_2 = 1$, HC(1')) ; 5,59 (ddq, $J_1 = 15$, $J_2 = 7$, $J_3 = 2$, HC(2')) ; 2,14 (s, CH_3) ; 1,82 (ddd, $J_1 = 7$, $J_2 = 2$, $J_3 < 1$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 168,7 (s, COOR) ; 135,4 (d) ; 121,3 (d) ; 115,6 (s, CN) ; 61,2 (d, C(1')) ; 20,3 (q) ; 17,5 (q).

CI-MS: 140 $[\text{M}+1]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ (139,15): C 60,42, H 6,52, N 10,06; gef.: C 60,15, H 6,49, N 9,80.

1.3. Essigsäure-1-cyano-(E)-2-hexenylester (1c)

Behandlung von 24,5 g (250 mmol) (E)-2-Hexenal in 100 ml Toluol mit 25,5 g (250 mmol) Ac_2O und 20 g (400 mmol) NaCN in 100 ml H_2O , ergab analog der Herstellung von 1a nach Destillation ($100^\circ/10^{-2}$ Torr) 45,8 g (93%) 1c, farbloses Oel.

IR: 3020, 2960, 2938, 2838, 1755, 1670, 1460, 1373, 1220 (br.), 1095, 1023, 970.

$^1\text{H-NMR}$: 6,16 (dtd, $J_1 = 15$, $J_2 = 6$, $J_3 = 1$, HC(3')) ; 5,81 (dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 1$, HC(1')) ; 5,54 (ddt, $J_1 = 15$, $J_2 = 6$, $J_3 = 1$, HC(2')) ; 2,20 - 2,02 (m, 2 H) ; 2,14 (s, CH_3) ; 1,46 (sext., $J = 6$, 2 H) ; 0,92 (t, $J = 6$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 168,8 (s, COOR) ; 140,3 (d) ; 120,0 (d) ; 115,6 (s, CN) ; 61,3 (d, C(1')) ; 33,8 (t) ; 21,4 (t) ; 20,3 (q) ; 13,4 (q).

CI-MS: 168 $[\text{M}+1]^+$, 126 $[\text{M}+1-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (167,20): C 64,65, H 7,83, N 8,37; gef.: C 64,17, H 7,94, N 8,79.

1.4. (E)-Essigsäure-1-cyano-3-phenyl-2-propenylester (1d)

Ein Ansatz von 26,4 g (200 mmol) Zimtaldehyd in 150 ml Toluol, 21,0 g (200 mmol) Ac_2O und 15,0 g (300 mmol) NaCN in 150 ml H_2O lieferte wie bei der Herstellung von 1a nach Destillation (100 - $110^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr) 24,5 g (61%) 1d als gelbliches Öl. Der Vorlauf (7,9 g, 70 - $100^\circ/5 \times 10^{-3}$ Torr) bestand hauptsächlich aus Zimtaldehyd.

IR: 3020, 2935, 1750, 1645, 1620, 1548, 1450, 1370, 1220 (br.), 1120, 1020, 988, 970.

$^1\text{H-NMR}$: 7,5 - 7,3 (m, 5 H); 6,98 (d, $J = 15$, HC(3')); 6,21 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 7$, HC(2')); 6,04 (d, $J = 7$, HC(1')); 2,17 (s, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 168,8 (s, COOR); 137,7 (d); 134,3 (s); 129,3 (d); 128,7 (d, 2 C); 127,1 (d, 2 C); 118,3 (d); 115,4 (s, CN); 61,4 (d, C(1')); 20,3 (q).

EI-MS: 201 (14, $\text{M}^{+\bullet}$), 159 (36), 158 (7), 142 (32), 141 (42), 140 (36), 131 (21), 130 (12), 116 (12), 115 (32), 114 (18), 103 (8), 77 (7), 51 (15), 50 (7), 43 (100).

Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,23): C 71,63, H 5,47, N 6,96; gef.: C 71,83, H 5,41, N 6,95.

2. Herstellung der 2-Hydroxy-3-alkensäureester

2.1. 2-Hydroxy-3-butensäuremethylester (3a)

Einer Lsg. von 150,0 g (1,20 mol) 1a in 215 ml MeOH wurde unter Rückfluss während 1 h ein Gemisch von 215 ml ges. methanol. Salzsäure und 55 ml konz. wässr. HCl-Lösung zugetropft. Nach weiteren 2 h Rückfluss wurde auf 0° abgekühlt und das entstandene

NH₄Cl abfiltriert. Einengen, Lösen in 500 ml Et₂O, Waschen der org. Phase mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. und 100 ml H₂O, Abdampfen des Et₂O und Destillation (65°/20 Torr) ergab 123,0 g (88%) 3a.

IR (Film): 3600 - 3200 (OH), 2960, 1745 (COOR), 1648w (C=C), 1442, 1265 (Ester), 1220, 1150, 1085, 1020, 993, 940.

¹H-NMR: 5,95 (ddd, J₁ = 17, J₂ = 10, J₃ = 4,5, 1 H); 5,45 (dt, J₁ = 17, J₂ = 1, 1 H); 5,30 (dt, J₁ = 10, J₂ = 1, 1 H); 4,66 (dt, J₁ = 4,5, J₂ = 1, 1 H); 3,82 (s, O-CH₃); 3,15 - 2,60 (br., OH).

¹³C-NMR: 173,5 (s, COOR); 134,1 (d, HC=); 117,0 (t, H₂C=); 71,4 (d, HC-O); 52,7 (q, OCH₃).

CI-MS: 117 [M+1]⁺.

2.2. (E)-2-Hydroxy-3-pentensäuremethylester (3b)

Analog der Herstellung von 3a wurden ausgehend von 3,00 g (21,6 mmol) 1b nach Destillation (110°/20 Torr, Kugelrohr) 2,52 g (89%) 3b als farbloses Öl erhalten.

IR: 3530 (br.), 3030, 3000, 2960, 2920, 2860, 1740, 1675w, 1440, 1380, 1305w, 1260 (br.), 1138, 1095, 1051, 970.

¹H-NMR: 5,92 (dq, J₁ = 15, J₂ = 8, J₃ = 2, HC(4)); 5,54 (ddq, J₁ = 15, J₂ = 6, J₃ = 2, HC(3)); 4,62 (br.d, HC(2)); 3,79 (s, OCH₃); 3,04 (br.s, OH); 1,74 (ddd, J₁ = 8, J₂ = 2, J₃ < 1, 3 H).

¹³C-NMR: 174,0 (s, COOR); 129,5 (d); 127,2 (d); 71,3 (d, C(2)); 52,5 (q, OCH₃); 17,5 (q).

CI-MS: 131 [M+1]⁺, 113 [M+1-H₂O]⁺.

Anal. ber. für C₆H₁₀O₃ (130,15): C 55,37, H 7,74; gef.: C 54,61, H

8,23.

2.3. (E)-2-Hydroxy-3-heptensäuremethylester (3c)

Nach Methanolyse von 5,0 g (30 mmol) 1c mit 50 ml ges. methanol. HCl-Lsg. und 3 ml konz. HCl-Lsg. wurden gemäss der Herstellung von 3a 4,32 g (91%) 3c als farbloses Oel erhalten (Destillation im Kugelrohr, $80^{\circ}/10^{-2}$ Torr).

IR: 3540 (br.), 3035 sh., 3000, 2960, 2935, 2880, 1740, 1670w, 1440, 1380, 1250 (br.), 1143, 1110, 1060, 975.

$^1\text{H-NMR}$: 6,20 - 5,30 (m, 2 H); 4,65 (br., d-artig, HC(2)); 4,82 (s, OCH_3); 3,30 - 3,00 (br., OH); 2,16 (dt, $J_1 = 7$, $J_2 = 7$, 2 H); 1,48 (sext., $J = 7$, 2 H); 0,96 (t, $J = 7$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 174,1 (s, COOR); 134,6 (d); 126,1 (d); 71,4 (d, C(2)); 52,6 (q, OCH_3); 34,1 (t); 21,9 (t); 13,5 (q).

CI-MS: 159 $[\text{M}+1]^+$, 141 $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$.

2.4. (E)-2-Hydroxy-4-phenyl-3-butensäuremethylester (3d)

Aus 5,0 g (25 mmol) 1d, 50 ml ges. methanol. HCl-Lsg. und 3 ml konz. HCl-Lsg. wurden analog der Herstellung von 3a nach Chromatographie (kurze Säule, $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ 1:3) und Destillation (Kugelrohr, $110^{\circ}/5 \times 10^{-3}$ Torr) 3,90 g (82%) 3d als farbloses Oel erhalten.

IR: 3530, 3080, 3035, 2960, 1735, 1600w, 1580w, 1492, 1440, 1380, 1260 br., 1130, 1100, 1075, 975.

$^1\text{H-NMR}$: 7,41 - 7,20 (m, 5 H); 6,80 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 2$, HC(4)); 6,24 (dd, $J_1 = 15$, $J_2 = 6$, HC(3)); 4,84 (dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 2$, HC(2)); 3,82 (s, CH_3); 3,15 (br.s, OH).

^{13}C -NMR: 173,7 (s, COOR); 135,9 (s); 132,2 (d); 128,5 (d, 2 C); 127,9 (d); 126,6 (d, 2 C); 125,2 (d); 71,2 (d, C(2)); 52,8 (q, OCH_3).

CI-MS: 175 $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$.

2.5. 2-Hydroxy-3-butensäureethylester (3e)

Einer Lsg. von 20 ml EtOH (HCl-gesättigt) und 1,5 ml konz. HCl-Lsg. wurden 3,00 g (24 mmol) 1a zugetropft, wobei sich das Gemisch erwärmte. Nach 3 h Rühren unter Rückfluss wurde gemäss der Herstellung von 3a weitergearbeitet. Kugelrohr-Destillation ($90^\circ/15$ Torr) ergab 2,38 g (76%) 3e, farbloses Oel.

IR: 3530 (br.), 3020, 2990, 2920, 1735, 1645, 1260 (br.), 1140, 1080, 1022, 935.

^1H -NMR: 5,95 (ddd, $J_1 = 18$, $J_2 = 10$, $J_3 = 5$, H-C(3)); 5,51 (ddd, $J_1 = 18$, $J_2 = 2$, $J_3 = 1$, 1 H); 5,25 (ddd, $J_1 = 10$, $J_2 = 2$, $J_3 = 1$, 1 H); 4,66 (m, HC-O); 4,28 (q, $J = 8$, 2 H); 3,05 (br., OH); 1,30 (t, $J = 8$, 3 H).

^{13}C -NMR: 173,1 (s, COOR); 134,2 (d, C(3)); 116,8 (t, C(4)); 71,4 (d, C(2)); 62,0 (t); 14,0 (q).

CI-MS: 131 $[\text{M}+1]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130,13): C 55,38, H 7,75; gef.: C 54,99, H 7,80.

2.6. 2-Hydroxy-3-butensäureisopropylester (3f)

Ausgehend von 3,00 g (24 mmol) 1a wurden analog der Herstellung von 3a, mit Isopropanol anstatt MeOH, nach Destillation des Rohproduktes (105°/15 Torr, Kugelrohr) 2,77 g (81%) 3f als farbloses Öl erhalten. Die Substanz ist sehr hygroskopisch.

IR: 3530 (br.), 3020, 2987, 2940, 1730, 1645w, 1470, 1455, 1390, 1378, 1265 (br.), 1184, 1145, 1105, 1078, 1010, 935.

¹H-NMR: 6,93 (ddd, $J_1 = 17$, $J_2 = 11$, $J_3 = 5$, HC(3)); 5,50 (dt-artig, $J_1 = 17$, $J_2 = 2$, 1 H); 5,26 (dt-artig, $J_1 = 11$, $J_2 = 2$, 1 H); 5,12 (hept., $J = 7$, OCHMe₂); 4,6 (m, HC-O); 3,06 (br., OH); 1,28 (2d, $J = 7$, 6 H).

¹³C-NMR: 172,7 (s, COOR); 134,3 (d, C(3)); 116,7 (t, C(4)); 71,4 (d, C(2)); 69,9 (d, OCHMe₂); 21,64 (q); 21,56 (q).

CI-MS: 145 [M+1]⁺, 103 [M+1-C₃H₆]⁺.

3. Herstellung der Lactone 11

3.1. 2-Hydroxy-4-methoxycarbonyl-3-methyl-2-hexen-4-olid (11a)

Eine Lsg. von 600 mg (11 mmol) NaOMe in 10 ml abs. MeOH wurde bei 20° tropfenweise mit 1,16 g (10 mmol) 3a versetzt. Es wurde 1 h bei 20° gerührt, eingeeengt und mit 50 ml EtOAc verdünnt. Waschen mit 100 ml 0,2N HCl oder 1 N Puffer-Lsg. (HPO₄²⁻/H₂PO₄⁻, pH 6,5), Extraktion der Wasserphase mit 2mal 20 ml EtOAc, Einengen der vereinigten org. Phasen und Kristallisation (Et₂O) ergab 862 mg (86%) 11a. Schmp. 83,6 – 85,3°.

IR: 3520 (OH), 3340 (OH), 2980, 2958, 2882, 1770 (5-Ring-Lacton), 1738 (COOR), 1440, 1405, 1368, 1305, 1260 (Ester), 1198, 1115,

1100, 1017, 973.

$^1\text{H-NMR}$: 6,58 (br., OH); 3,77 (s, CH_3); 2,38 - 1,83 (m, ABX_3 , 2 H); 1,91 (s, CH_3); 0,87 (t, $J = 8$, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 169,6 (s, COOR); 186,7 (s, COOR); 138,4 (s, C(2)); 129,9 (s, C(3)); 88,1 (s, C(4)); 53,0 (q, OCH_3); 26,9 (t); 8,7 (q); 6,8 (q).

CI-MS: 201 $[\text{M}+1]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$ (200,19): C 53,99, H 6,04; gef.: C 53,59, H 5,88.

Die Struktur von 11a wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.

3.2. 3-Ethyl-2-hydroxy-4-methoxycarbonyl-2-hepten-4-olid (11b)

Eine Lsg. von 1,30 g (10 mmol) 3b und 600 mg (11 mmol) NaOMe in 10 ml abs. MeOH wurde bei 20° 72h gerührt. Aufarbeitung gemäss Herstellung von 11a ergab nach Chromatographie (Et_2O /Hexan 1:3) 378 mg (72%) 11b, farbloses Öl.

IR: 3520, 3340 (br.), 2965, 2940, 2880, 1770, 1740, 1660, 1460, 1440, 1395, 1375, 1318, 1250 (br.), 1120, 1002.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 7,27 (br.s, OH); 3,12 (s, OCH_3); 2,20 - 1,95 (m, 3 H); 1,6 - 0,85 (m, 3 H); 1,00 (t-artiges m, CH_3); 0,67 (t-artiges m, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6): 170,4 (s, COOR); 169,3 (s, COOR); 139,5 (s, C(2)); 134,8 (s, C(3)); 87,6 (s, C(4)); 52,5 (q, OCH_3); 36,1 (t); 17,8 (t); 16,6 (t); 13,8 (q); 11,2 (q).

CI-MS: 229 $[M+1]^+$.

3.3. 3-Butyl-2-hydroxy-4-methoxycarbonyl-2-nonen-4-olid (11c)

Die Reaktion von 1,58 g (10 mmol) 3c und 600 mg (11 mmol) NaOMe in 20 ml abs. MeOH (72 h bei 20°) führte nach Aufarbeitung gemäss der Herstellung von 11a und Destillation (Kugelrohr, 190°/10⁻³ Torr) zu 1,16 g (82%) 11c, einem farblosen zähflüssigen Öl.

IR: 3520, 3300 (br.), 2960, 2940, 2870, 1765, 1740, 1455, 1440, 1390, 1380, 1265 (br.), 1120, 1040, 1015.

¹H-NMR (C₆D₆): 7,16 (br.s, OH); 3,16 (s, OCH₃); 2,30 - 2,05 (m, 3 H); 1,70 - 1,42 (m, 3 H); 1,35 - 1,00 (m, 8 H); 0,81 (t, J = 8, CH₃); 0,78 (t, J = 7, CH₃).

¹³C-NMR (C₆D₆): 170,3 (s, COOR); 169,3 (s, COOR); 139,5 (s, C(2)); 133,4 (s, C(3)); 87,9 (s, C(4)); 52,3 (q, OCH₃); 34,2 (t); 31,8 (t); 28,9 (t); 24,3 (t); 22,9 (t); 22,8 (t); 22,5 (t); 14,0 (q); 13,8 (q).

CI-MS: 285 $[M+1]^+$, 241 $[M+1-CO_2]^+$.

3.4. 3-Benzyl-2-hydroxy-4-methoxycarbonyl-6-phenyl-2-hexen-4-olid (11d)

Ein Ansatz von 192 mg (1,0 mmol) 3d und 60 mg (1,1 mmol) NaOMe in 5 ml abs. MeOH wurde 72 h bei 20° gerührt. Nach Neutralisieren mit 1M Puffer-Lsg. (HPO₄²⁻/H₂PO₄⁻, pH 6,5) wurde mit 3mal 30 ml EtOAc extrahiert, die org. Extrakte mit 30 ml H₂O gewaschen, eingeengt, 3 h am HV getrocknet und aus Et₂O/Hexan umkristallisiert: 148 mg (84%) 11d, Schmp. 116,9 - 117,7°.

IR: 3520, 3330 (br.), 3070, 3030, 3010, 2960, 2935, 2860, 1775,

1740, 1605, 1495, 1455, 1440, 1387, 1376, 1235 (br.), 1170, 1108, 1045, 977.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 7,30 (br., OH); 7,20 - 6,72 (m, 10 H); 3,46 (2d, $J = 16$, 2 H); 2,92 (s, OCH_3); 2,55 - 2,17 (m, 3 H); 2,05 - 1,88 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 169,9 (s, COOR); 168,7 (s, COOR); 140,7 (s); 140,4 (s); 136,8 (s); 131,9 (s); 129,3 (d, 2 C); 128,8 (d, 2 C); 128,7 (d, 2 C); 128,6 (d, 2 C); 126,9 (d); 126,3 (d); 87,3 (s, C(4)); 52,5 (q, OCH_3); 36,0 (t); 30,1 (t); 29,4 (t).

CI-MS: 353 $[\text{M}+1]^+$, 309 $[\text{M}+1-\text{CO}_2]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (352,39): C 71,58, H 5,72; gef.: C 71,79, H 5,66.

3.5. 4-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid (11e)

Zu einer Lsg. von 75 mg (3,26 mmol) Na in 5 ml abs. EtOH wurden 290 mg (2,23 mmol) 3e getropft, wobei sich die Lsg. leicht erwärmte. Nach 1 h Rühren bei 20° wurde bei 0° mit 0,2 N HCl-Lsg. leicht angesäuert, mit 3mal 10 ml EtOAc extrahiert, getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 200 mg (84%) 11e, farbloses Öl.

IR: 3520, 3250 (br.), 2980, 2970, 1765, 1630, 1600w, 1550w, 1458, 1440, 1400, 1300, 1250 (br.), 1100, 1022, 975.

$^1\text{H-NMR}$: 6,5 (br., OH); 4,23 (q, $J = 8$, 2 H); 2,40 - 1,80 (m, 2 H); 1,91 (s, CH_3); 1,28 (t, $J = 8$, CH_3); 0,88 (t-artiges m, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6): 169,9 (s, COOR); 168,6 (s, COOR); 139,4 (s, C(2)); 130,1 (s, C(3)); 88,1 (s, C(4)); 62,3 (t, O-CH_2); 27,3 (t, C(5)); 13,8 (q); 8,6 (q); 6,9 (q).

CI-MS: 215 $[M+1]^+$.

3.6. 2-Hydroxy-4-isopropoxycarbonyl-3-methyl-2-hexen-4-olid (11f)

Analog der Herstellung von 11e wurden ausgehend von 300 mg (2,07 mmol) 3f, 75 mg (3,26 mmol) Na und 5 ml abs. i-PrOH 195 mg (81%) 11f als farbloses Öl erhalten.

IR: 3518, 3200 (br.), 2980, 2940, 1765, 1725, 1600w, 1435, 1400, 1364, 1300, 1250 (br.), 1190, 1100, 1038, 977.

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 7,2 (br., OH); 4,90 (hept., $J = 7$, 1 H); 2,30 - 1,60 (m, 2 H); 1,85 (s, CH_3); 1,20 - 0,90 (2d, $J = 7$, 6 H); 0,82 (t-artiges m, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 169,7 (s, COOR); 167,9 (s, COOR); 139,4 (s, C(2)); 129,5 (s, C(3)); 88,0 (s, C(4)); 70,0 (d, OCHMe_2); 27,3 (t, C(35)); 21,32 (q); 21,22 (q); 8,5 (q); 7,0 (q).

CI-MS: 229 $[M+1]^+$, 187 $[M+1-\text{C}_3\text{H}_6]^+$.

4. 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid-4-carbonsäure (12)

Eine Lsg. von 25,0 g (1,1 mol) Na in 1 l abs. MeOH wurde bei 20° langsam mit 110 g (0,94 mol) 3a versetzt. Es wurde 1 h bei 20° gerührt, anschliessend 300 ml H_2O und 13,0 g (0,23 mol) KOH zugegeben und 1 h bei 20° gerührt. Nach Abdampfen des MeOH wurde mit 5% eiskalter HCl-Lsg. angesäuert und mit 5mal 200 ml EtOAc extrahiert. Eindampfen und Kristallisation (Et_2O) ergab 73,6g (84%) 12, Schmp. 123,3 - 124,4° (Zers. $-\text{CO}_2$).

IR: 3520 (OH), 3600 - 2400 (br., COOH), 1770 (5-Ring-Lacton), 1750 (COOH), 1555, 1403, 1368, 1330 - 1170 (br.), 1192, 1105, 1040, 968.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 4,82 (br., CD_3OH , Intensität entspricht 2 H); 2,34 - 1,81 (m, ABX_3 , 2 H); 1,91 (s, CH_3); 0,89 (t, $J = 7$, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$: 171,7 (s, COO); 170,5 (s, COO); 140,5 (s, C(2)); 130,5 (s, C(3)); 88,5 (s, C(4)); 27,9 (t); 8,7 (q); 7,3 (q).

CI-MS: 187 $[\text{M}+1]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5$ (186,16): C 51,61, H 5,41; gef.: C 51,49, H 5,16.

5. Decarboxylierungen: Bildung von 13a und 13b

5.1. 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid (13a)

In einem 500 ml Rundkolben wurden 73,6 g (0,395 mol) 12 auf 150° erhitzt, wobei zu Beginn eine heftige Gasentwicklung eintrat. Nach 10 h war die CO_2 -Entwicklung beendet und das Produkt wurde destilliert ($76 - 80^\circ/10^{-2}$ Torr). Ausbeute 48,2 g (86%) 13a, gelbliches Öl.

IR: 3522 und 3330 (OH), 2978, 2940, 2880, 1758 (Lacton), 1715w, 1460, 1440, 1405, 1368, 1340, 1270, 1155 (Esterbande), 1080, 952.

$^1\text{H-NMR}$: 6,45 - 6,15 (br., OH); 4,84 - 4,72 (m, 1H); 2,10 - 1,90 (m, 1 H); 1,90 (d, $J = 1$, 3 H); 1,67 - 1,44 (m, 1 H); 0,93 (t, $J = 7$, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 170,8 (s, COOR); 137,6 (s, C(2)); 131,5 (s, C(3)); 82,5 (d, C(4)); 25,0 (t); 9,2 (q); 7,9 (q).

CI-MS: 143 $[\text{M}+1]^+$.

Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142,16): C 59,14, H 7,09; gef.: C 57,58, H 7,30. Die Substanz ist hygroskopisch; sie besitzt einen sehr

intensiven Geruch nach Liebstöckl (*Levisticum officinale*).

5.2. 3-Ethyl-2-hydroxy-2-hepten-4-olid (13b)

Eine Lsg. von 370 mg (1,6 mmol) 11b und 140 mg (2,45 mmol) KOH in 5 ml H₂O wurde 4 h bei 20° gerührt. Ansäuern mit 5% HCl-Lsg., Extraktion mit 3mal 10 ml EtOAc, Einengen und Erhitzen (1 h, 160°) ergab nach Kugelrohr-Destillation (90°/10⁻² Torr) 228 mg (82%) 13b, farbloses Oel.

IR: 3525, 3330 (br.), 2970, 2940, 2880, 1750, 1460, 1395, 1375, 1320, 1230 (br.), 1155, 1100, 1048, 990, 958, 921.

¹H-NMR: 6,95 (br.s, OH); 5,00 - 4,85 (m, HC(4)); 2,80 - 0,90 (m, 12 H).

¹³C-NMR: 170,9 (s, COOR); 136,9 (s, C(2)); 136,8 (s, C(3)); 80,5 (d, C(4)); 34,4 (t); 17,7 (t); 17,6 (t); 13,6 (q); 11,4 (q).

CI-MS: 171 [M+1]⁺.

6. Eintopfverfahren zur Umwandlung von 2-Hydroxy-3-buten-säuremethylester (3a) in 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid (13a)

Unter Feuchtigkeitsausschluss wurden 1,16 g 3a mit 5 ml MeOH und 600 mg NaOMe 1 h bei 20° gerührt. Nach Zusatz von 2 ml H₂O wurde 4h bei 20° gerührt und anschliessend MeOH vollständig entfernt. Nach Zugabe von 1 g H₂SO₄ wurde 1 h unter Rückfluss gekocht, mit 20 ml H₂O verdünnt und die Lsg. 4mal mit je 20 ml EtOAc ausgeschüttelt, der Extrakt mit 20 ml H₂O gewaschen, getrocknet und eingengt. Rohausbeute: 89% 13a.

C. Literaturverzeichnis (Teil 2)

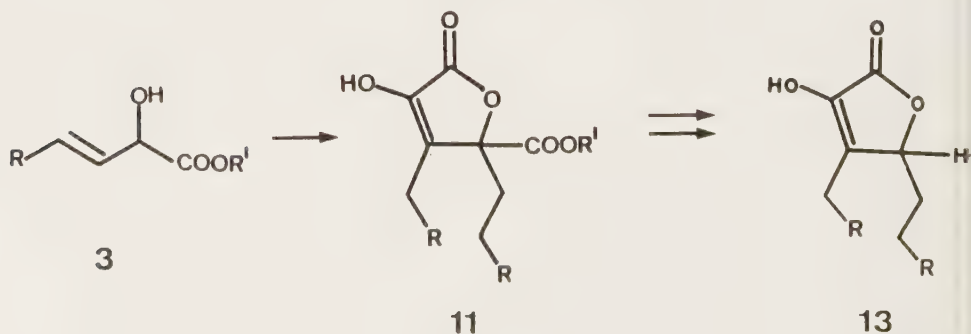
- [1] M.G. van der Sleen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1902, 21, 209.
- [2] R. Rambaud, Bull. Soc. Chim. France 1934, 1206; *ibid.* 1317.
- [3] J. Monnin, Helv. Chim. Acta 1957, 40, 1983.
- [4] R. Palm, H. Ohse, H. Cherdron, Angew. Chem. 1966, 78, 1093.
- [5] H. Sulser, J. De Pizzol, W. Büchi, J. Food, Science 1967, 32, 611.
- [6] J.F. Batchelor, D.W.H. Clark, G.A.P. Tuey, Ger. Offen. DE 1955390 (1970).
- [7] H. Sulser, M. Habegger, W. Büchi, Z. Lebensm.- Unters. Forsch. 1972, 148, 215; P. Dietrich, E. Sundt, Swiss CH 482415 (1970).
- [8] W. Roedel, V. Hempel, Nahrung 1974, 18, 133.

D. Zusammenfassung (Teil 2)

Der in der Nahrungsmittelindustrie verwendete Geruchsstoff 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid (13a) wurde ausgehend von 2-Hydroxy-3-butensäuremethylester in einer Totalausbeute von 89% synthetisiert. Dieser neue Weg ist sehr kostengünstig verglichen mit der herkömmlichen, industriell angewendeten Synthese, welche von der teuren 2-Oxobuttersäure ausgeht.

Der Schlüsselschritt unserer Reaktionssequenz (Schema 3) ist die Isomerisierung der C,C-Doppelbindung in 3a, wobei intermediär 2-Oxobutensäuremethylester gebildet wird. Unter diesen Bedingungen lässt sich diese Zwischenstufe nicht isolieren. Selbstkondensation führt stattdessen direkt zu 2-Hydroxy-4-methoxycarbonyl-3-methyl-2-hexen-4-olid (11a) welches nach Hydrolyse und Decarboxylierung 13a ergibt. Die Synthese von fünf weiteren mit 11a verwandten Beispielen wurde in analoger Weise durchgeführt.

Schema 3



Diese Arbeit wurde vollständig publiziert: H. Stach, W. Huggenberg, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1987, 70, 369. Patentrechtliche Anmeldung erfolgte unter Nr. P 3634 151.7 durch das Consortium für elektrochemische Industrie GmbH.

Dank

Folgenden Damen und Herren möchte ich für ihre wertvolle Unterstützung während dieser Arbeit herzlich danken:

Allen meinen Kollegen und Kolleginnen im Labor, besonders den Herren Dr. R. Wälchli, für die Unterstützung bei zahlreichen Vorversuchen, W. Huggenberg für die gute Zusammenarbeit bei der Synthese von 2-Hydroxy-3-methyl-2-hexen-4-olid, E. Benkert für unzählige Aufmunterungen und für die Herstellung von Edukten, St. Bienz für die Einführung in die Geheimnisse der Textverarbeitung und für viele anregende Diskussionen, und schliesslich A. Guggisberg für wertvolle Ratschläge.

Frau Dr. A. Lorenzi-Riatsch für die Aufnahme der Massenspektren. Herrn H. Frohofer und Mitarbeiterinnen für die Ausführung von IR-Spektren und Mikroanalysen.

Der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. W. von Philipsborn, insbesondere den Herren Dr. Kunz und M. Hofer, für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Herrn Dr. R. Prewé für die Ausführung der Röntgenstrukturanalyse. Frau M. Kalt für das Entziffern und Abschreiben von Manuskripten.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für finanzielle Unterstützung.

Lebenslauf

Mein Name ist Hans Stach, geb. am 3.3.1961 in Altötting,
Bundesrepublik Deutschland. Ich bin Staatsbürger der BRD.

- 1967 - 70: 1. bis 3. Schuljahr, Grundschule Marktl a. Inn (BRD).
1971 : 4. Schuljahr, Grundschule Mogi das Cruzes (Brasilien).
1972 : 1. Jahr Gymnasium Pfarrkirchen (BRD).
1972 - 78: Gymnasium (Colégio Humboldt, Brasilien), Abschluss mit
brasilianischem Matura-Zeugnis.
1979 : Vorbereitungskurs für ausländische Studierende in
Fribourg (Schweiz). Abschluss mit Aufnahmeprüfung für
ausländische Studierende an Schweizer Universitäten.
1979 - 84: Studium der Chemie an der Universität Zürich.
Abschluss mit Diplom, Hauptrichtung Organische Chemie
unter der Leitung von Prof.Dr.M. Hesse.

Seit 1984 arbeite ich an meiner Dissertation an der Universität
Zürich in der Arbeitsgruppe von Prof.Dr.M. Hesse.

Während meines Chemie-Studiums besuchte ich Vorlesungen folgender
Dozenten und Lehrbeauftragten:

H. Amann, J.H. Ammeter, F.W. Arndt, R. Bachofen, K. Bernauer, A.S.
Dreiding, R. Engfer, C.H. Eugster, H. Fischer, R. Grauer, J.R.
Günter, B. Gutte, A. Habich, H. Heimgartner, M. Hesse, J.R. Huber,
M. Karpf, J. Kägi, W. Ludwig, W. Meyer, H.R. Oswald, H. Paul, W.v.
Philipsborn, W. Reichart, R. Rössel, P. Rüedi, A. Salzer, W.
Schaffner, H.H. Storrer, H. Streuli, S. Vepřek, M. Viscontini, G.
Wagnière, H. Weber, W.-D. Woggon.

